3121 2

GLYKOGENOLYSE UND SÄTTIGUNG

Wolfgang Langhans

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0044

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. E. Scharrer

GLYKOGENOLYSE UND SÄTTIGUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität München

von
WOLFGANG LANGHANS
aus
Nürnberg

München 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. J. von Sandersleben

1. Referent: Prof. Dr. E. Scharrer

2. Referent: Prof. Dr. E. Dahme

1. Korreferent: Prof. Dr. P. Walter

2. Korreferent: Prof. Dr. A. Petter

3. Korreferent: Prof. Dr. Dr.habil. K. Osterkorn

Tag der Promotion: 24. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinem Vater und Dagmar

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
EINLEITUNG	1
LITERATUR	3
langfristige Mechanismen	3
kurzfristige Mechanismen	5
Problemstellung	11
MATERIAL UND METHODEN	
Tiermaterial und Haltungsbedingungen	12
Futteraufnahme	12
Injektionen	15
Blutentnahme	16
Blutglucose	17
freie Fettsäuren (FFS) und D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB)	17
Leberglykogen	18
Statistik	19
VERSUCHE UND RESULTATE	2o
Experiment I	
Versuchsplan	2o
Ergebnisse	22
Experiment II	
Einleitung	26
Versuchsplan II A	27
Ergebnisse II A	28
Versuchsplan II B	28
Ergebnisse II B	28

Seite

Experiment III
Einleitung 33
Versuchsplan 33
Ergebnisse 34

Experiment IV
Einleitung 36
Versuchsplan 38
Ergebnisse 38

DISKUSSION 41

ZUSAMMENFASSUNG 49

SUMMARY 51

SCHRIFTTUM 52

E I N L E I T U N G

Als Grundlage nahezu aller biochemischen Prozesse ist Energie eine der wichtigsten Voraussetzungen für das Leben überhaupt. Dem Organismus steht als Energiequelle letztlich nur die aufgenommene Nahrung zur Verfügung. Nachdem diese nicht kontinuierlich zugeführt wird, ist der Körper gezwungen, Energie in Form von Glykogen und Fett zu speichern, um die Intervalle zwischen den einzelnen Mahlzeiten überbrücken zu können. Zusammen mit der Tatsache, daß das Körpergewicht erwachsener Individuen trotz erheblicher Veränderung der Umweltbedingungen relativ konstant bleibt, spricht dies für die Existenz von Regulationsmechanismen, welche die Energie-, das heißt die Nahrungsaufnahme, dem Energieverbrauch anpassen.

Die Frage, wie solche Mechanismen funktionieren, auf welche Weise also der metabolische Status des Organismus registriert und in bestimmte Verhaltensweisen umgesetzt wird, hat schon die Philosophen der Antike bewegt. Sie nahmen an, Hungergefühle hätten ihren "Sitz" in der Bauchhöhle und würden immer dann auftreten, wenn der Verdauungskanal leer ist. Eine etwas differenziertere Hypothese des bedeutenden griechisch-römischen Arztes Galen (129-199 nach Chr.) machte die bei längerem Nahrungsmangel auftretenden Magenkontraktionen für die Hungergefühle verantwortlich. Diese Ansicht hielt sich bis ins 18. Jahrhundert. Von da an bestimmten dann drei verschiedene Theorien das Bild: Vertreter der ersten (Haller, Erasmus Darwin, Johannes Müller, Weber) führten Hunger auf die Reizung peripherer Nerven vor allem im Magen zurück. Andere (Magendie, Tidewald, Milne-Edwards) postulierten ein Hungerzentrum im Gehirn, das auf die Blutkonzentrationen von Nahrungsmetaboliten reagiert. Nach der dritten Theorie

schließlich (Roux, Michael-Foster) sollte Nährstoffmangel im Blut indirekt über afferente Nerven sämtlicher Organe ein Hungerzentrum stimulieren. Methodische und technische Fortschritte ermöglichten nach der Jahrhundertwende spezifischere Untersuchungen zur Verzehrsregulation. Die daraus resultierenden Theorien, auf die später zum Teil noch näher eingegangen wird, basieren jedoch auf durchaus ähnlichen Gedankengängen.

In den letzten Jahrzehnten hat die Kontrolle der Nahrungsaufnahme bedauerlicherweise eine weit über den Rahmen wissenschaftlichen Interesses hinausgehende praktische Bedeutung erlangt: Die Überernährung und ihre Folgeschäden sind zum Gesundheitsproblem ersten Ranges in allen hochentwickelten Staaten geworden.

L I T E R A T U R

Viele der auf dem Gebiet der Nahrungsaufnahmeregulation arbeitenden Autoren stimmen heute darin überein, daß das Verzehrsverhalten einer dualen Kontrolle unterliegt (41, 47,6o): Zum einen scheint ein langfristig wirkender Mechanismus die Konstanz des Körpergewichtes zu gewährleisten; zusätzlich scheint aber noch ein kurzfristig, sozusagen von Mahlzeit zu Mahlzeit operierendes System zu existieren, im Rahmen dessen verschiedene Signale für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung verantwortlich gemacht werden.

LANGFRISTIGE MECHANISMEN

Die sogenannte lipostatische Theorie der langfristigen Verzehrsregulation (31) postuliert in ihrer ursprünglichen Form, daß irgendein Metabolit, der mit der Größe der Fettdepots in Zusammenhang steht, der kontrollierende Faktor für die Nahrungsaufnahme ist. In Betracht kämen beispielsweise die Plasmakonzentrationen von Glucose und freien Fettsäuren (65). Während aber die Existenz einer solchen Langzeitregulation aufgrund der Ergebnisse verschiedener Autoren relativ wahrscheinlich ist, bedarf ihr genauer Mechanismus noch weiterer Aufklärung (35,42).

Geht man davon aus, daß die Grundlage einer langfristigen lipostatischen Steuerung eine exakte Information des Gehirns über die Größe der in Form von Fett angelegten Energievorräte des Körpers sein müßte, so haben sich in den letzten Jahren interessante neue Aspekte im Hinblick auf ein mögliches Funktionsprinzip ergeben. Untersuchungen verschiedener Autoren (1o,67) zeigen, daß einige Prostaglandinantagonisten bei Injektion in den Hypothalamus Anorexie verursachen, während andere die Futteraufnahme er-

höhen. Außerdem ist bekannt, daß im Fettgewebe Prostaglandin E_1 produziert wird, das bei Injektion in den Hypothalamus ebenfalls Anorexie bewirkt. Aufgrund dieser Tatsachen wäre denkbar, daß entleerte Fettzellen über ein bestimmtes Prostaglandin, das die Erregbarkeit eines im Hypothalamus vermuteten Hungerzentrums erhöht, sozusagen ihren Status dem Zentralnervensystem melden, wohingegen aufgefüllte Fettzellen ein anderes Prostaglandin produzieren, das die Erregbarkeit dieses Areals dämpft (6o). Solcherart könnte auch das Funktionsprinzip einer Hypothese sein, derzufolge dem Hypothalamus im Rahmen der langfristigen Verzehrsregulation die Aufgabe der Sollwerteinstellung des Körpergewichtes zukommt (65).

Bedeutsam erscheint in diesem Zusammenhang noch die Tatsache, daß nach Befunden aus neuerer Zeit im Hypothalamus auch Rezeptoren für Glucagon und Insulin vorkommen. Diese Hormone bewirken bei längerer Applikation eine signifikante Erniedrigung beziehungsweise Erhöhung des Körpergewichtes (3o). Daraus ließe sich folgern, daß die bekannten Wirkungen des Glucagons und Insulins nicht nur unter den Aspekten der glucostatischen Theorie der Verzehrsregulation (siehe später), sondern auch im Rahmen von zentralen Mechanismen zu betrachten wären.

Wenngleich all das nur Spekulationen mit mehr oder weniger großem Wahrscheinlichkeitsgehalt sind, so nehmen doch manche Autoren an, daß übergeordnete langfristige Steuerungsmechanismen, die so oder ähnlich funktionieren könnten, das Körpergewicht einigermaßen konstant erhalten, indem sie zusätzlich vorhandene kurzfristig von Mahlzeit zu Mahlzeit operierende Kontrollsysteme modulieren (41,42,6o). Über den Charakter dieser kurzfristigen Verzehrsregulation, also darüber, welche Signale letztenendes für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung verantwortlich sind, existieren ebenfalls die unterschiedlichsten Vermutungen.

KURZFRISTIGE MECHANISMEN

Ausgehend von der inversen Korrelation zwischen Umgebungstemperatur und Futteraufnahme (32), formulierte Brobeck (16) die sogenannte thermostatische Hypothese der Verzehrsregulation. Er postulierte einen Zusammenhang zwischen der spezifisch-dynamischen Wirkung des Futters und dem Zustandekommen der Sättigung. Sie wird nach diesem Konzept durch die während der Nahrungsaufnahme gesteigerte Thermogenese induziert. Gegen einen solchen Zusammenhang spricht allerdings, daß diese erhöhte Thermogenese, die auch zu einem Anstieg der Hypothalamustemperatur führt, zumindest bei der Ratte hauptsächlich durch die mit der Nahrungsaufnahme einhergehende gesteigerte Muskelaktivität bedingt zu sein scheint. Die spezifisch-dynamische Wirkung des aufgenommenen Futters hingegen scheint dabei keine große Rolle zu spielen (65). Außerdem spricht dagegen, daß zwischen den unter physiologischen Bedingungen zu beobachtenden geringen Veränderungen der Hypothalamustemperatur und dem Verzehrsverhalten keine Korrelationen herstellbar sind (6o). Russek glaubt sogar, ein seiner Meinung nach generelles Funktionsprinzip physiologischer Regulationsmechanismen darauf anwenden zu können (6o,61): Wenn immer ein physiologischer Parameter durch ein System hoher Priorität reguliert wird, so kann dieser nach seiner Überzeugung zwar ein anderes System niederer Priorität unter gewissen Umständen beeinflussen, aber er kann nie der Hauptkontrollfaktor dieses zweiten Regelkreises sein. Demnach könnte zum Beispiel die Körpertemperatur, die selbst durch einen Mechanismus hoher Priorität gesteuert wird, niemals der entscheidende Faktor bei der Verzehrsregulation sein, sondern diese lediglich unter besonderen Umständen (sehr hohe oder sehr niedrige Außentemperatur) beeinflussen. Wahrscheinlich hat also die während der Nahrungsaufnahme gesteigerte Thermogenese nichts mit dem Zustandekommen

der Sättigung zu tun.

Häufig wird in der Literatur auch die Ansicht vertreten, daß der Verzehr einer gastrointestinalen Kontrolle unterliegt. Grundlage dieser Überlegungen ist die Tatsache, daß Nährstoffinfusionen in den Magen oder in das Duodenum zu einer prompten Futteraufnahmedepression führen (13,17, 25,54,82). Die Anwesenheit von Nährstoffen im Verdauungstrakt scheint also Sättigung zu induzieren - ein Gedanke, der auch früher schon aufgetaucht ist -. Damit könnte die Verweildauer von Nährstoffen im Magen oder Darm für die Sättigungsdauer und damit für das Intervall zwischen den Mahlzeiten maßgebend sein (7,65,7o,71). Die Verweildauer von Nährstoffen im Verdauungskanal, beziehungsweise ihr Übertritt in die Blutbahn, werden durch drei Vorgänge, nämlich durch die Magenentleerung, die Verdauung und die Resorption bestimmt (65). Modulationen dieser drei Faktoren sollen stets mit entsprechenden Veränderungen des Verzehrs korreliert sein (65). In diesem Zusammenhang bleibt allerdings die Frage, auf welche Weise das Zentralnervensystem über die Anwesenheit der Nährstoffe im Verdauungstrakt informiert wird. Zwei prinzipielle Möglichkeiten erscheinen dafür denkbar. Einmal kommt der nervale Weg über afferente Fasern vor allem des Vagus in Betracht. Dafür würde sprechen, daß der verzehrsreduzierende Effekt von intraduodenalen Glucoseinfusionen nach Vagotomie nicht mehr auftritt (54). Die andere Möglichkeit wäre der humorale Weg. In diese Richtung deuten die Resultate verschiedener Autoren, die sich in den letzten Jahren mit der Gruppe der Gastrointestinalhormone befaßt haben. Insbesondere das Cholecystokinin (CCK) soll bei Ratten (23, 68,69) und Affen (24) eine deutliche, kurzzeitige Verzehrsdepression beziehungsweise Sättigung (4) hervorrufen. Die Tatsache, daß zudem die Konzentration des CCK im Gehirn relativ hoch ist, scheint auf zentrale Wirkungsmechanismen hinzuweisen (3o). Außerdem wird es, wie die

übrigen Gastrointestinalhormone auch, vor allem bei der Anwesenheit von Nährstoffen im Duodenum sezerniert (23, 69) und käme somit durchaus als Sättigungshormon in Betracht. Nachdem CCK aber unter anderem die Entleerung der Gallenblase induziert, ist gegenwärtig nicht ganz auszuschließen, daß die verursachte Verzehrsdepression auf die Ausschüttung von Gallensäuren in das Duodenum zurückzuführen ist (65). Darüberhinaus erscheint der Analogieschluß von der Wirkung exogenen CCKs auf einen physiologischen Mechanismus unter Beteiligung endogenen CCKs noch etwas problematisch, weil bisher nicht bewiesen ist, daß es während einer Mahlzeit in Mengen sezerniert wird, die ausreichen, um Sättigung zu verursachen (69).

Fragt man nach dem Einfluß der im Verdauungstrakt anwesenden Nährstoffe auf das Verzehrsverhalten, so darf man wohl auch mögliche postresorptive Vorgänge nicht völlig unberücksichtigt lassen. Besondere Beachtung in diesem Zusammenhang gebührt der von Jean Mayer in den frühen 5oer Jahren formulierten sogenannten glucostatischen Theorie der kurzfristigen Verzehrsregulation (39,41,42), die zumindest in ihren Grundzügen durchaus auch heute noch aktuell ist. Nach dieser Hypothese sind Fluktuationen in der Glucoseutilisationsrate von in Kerngebieten des ventromedialen Hypothalamus (VMH) oder in der Peripherie gelegenen Glucoserezeptoren für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung verantwortlich. Eine hohe Glucoseutilisationsrate dieser Zellen bewirkt demnach Sättigung, eine niedrige dagegen Hunger. Diese Theorie stützt sich auf die Beobachtung, daß die Kohlenhydratreserven des Organismus zwischen den Mahlzeiten viel stärkeren Schwankungen unterworfen sind als beispielsweise die Fett- oder Proteindepots (41). Sie setzt weiterhin voraus, daß der Blutglucosespiegel bereits im Verlauf einer Mahlzeit erheblich ansteigt, was nach Untersuchungen von Strubbe und Steffens

auch zutrifft (74). Überhaupt scheinen mehrere Befunde für die Gültigkeit der glucostatischen Theorie zu sprechen: So läßt sich beispielsweise durch die Injektion des die Glucoseutilisation hemmenden Glucoseantimetaboliten 2-Desoxyglucose eine Hyperphagie verursachen (6,27,43). Außerdem nimmt die Frequenz der Aktionspotentiale von Neuronen im Bereich des VMH im Verlauf intravenöser Glucoseinfusionen zu, während sie im ventrolateralen Hypothalamus (VLH) abnimmt (2). In gleicher Weise läßt sich die Aktionspotentialfrequenz dieser Neurone auch durch direkte Applikation von Glucose mittels Mikropipetten beeinflussen (48).

Aufgrund solcher Tatsachen bestehen wenig Zweifel an der Existenz glucosesensitiver Areale im Hypothalamus. Es ist auch durchaus vorstellbar, daß diese - vielleicht,wie oben erwogen,im Sinne einer Sollwerteinstellung des Körpergewichtes - an der langfristigen Verzehrsregulation beteiligt sind. Ob sie jedoch bei kurzfristigen Mechanismen die entscheidende Rolle spielen, erscheint mehr und mehr fraglich, zumal sich Anhaltspunkte dafür ergeben haben (65), daß sowohl dem ventromedialen als auch dem ventrolateralen Hypothalamus Funktionen bei der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zukommen. Auch verändern, wie oben erwähnt, direkte Glucoseinfusionen in den Hypothalamus mittels Mikropipetten zwar die Aktionspotentialfrequenz der entsprechenden Neurone (48), lassen aber keinen Effekt auf die Futteraufnahme erkennen, insbesondere wenn nach der Kurzzeitregulation gefragt ist (47). Darüberhinaus zeigte es sich, daß der VMH für die futteraufnahmereduzierende Wirkung von peripheren Glucoseinfusionen nicht notwendig ist (47). Aus diesen Gründen rückten in den letzten Jahren periphere, insbesondere hepatische Glucoserezeptoren, immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses.

Inzwischen lassen zahlreiche, mit den verschiedensten Methoden erhobene Befunde, die Existenz solcher hepatischen Glucoserezeptoren sehr wahrscheinlich erscheinen. So beobachteten mehrere Autoren bei unterschiedlichen Spezies eine signifikant reduzierte Futteraufnahme nach der Infusion von Glucoselösungen in die Vena portae (14,15,18,58), wohingegen entsprechende Dosen von Glucose keinen Effekt erbrachten, wenn sie in die Aorta (64), in die Vena jugularis (1,18,58) oder in eine andere Vene appliziert wurden (11,28). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß, wie oben bereits angedeutet, auch die durch Nährstoffinfusionen in den Gastrointestinaltrakt erzielbare Verzehrsdepression auf postresorptive Vorgänge und mithin auf Leberrezeptoren zurückzuführen sein könnte. Dies wird in mehreren Arbeiten in Erwägung gezogen (15,17,18,25,12). Nachdem intraperitoneal oder intramesenterial verabreichte Glucose unmittelbar nach der Resorption ebenfalls zunächst die Pfortader passiert, deutet auch die nach solchen Applikationen zu beobachtende reduzierte Futteraufnahme in diese Richtung (53,83).

Einer der ersten, der aufgrund solcher Injektionsversuche eine Beteiligung hepatischer glucosesensitiver Mechanismen an der kurzfristigen Verzehrsregulation vermutete, war Russek (56,58). Er schloß dies auch aus der hohen Korrelation zwischen der Menge des aufgenommenen Futters und der Konzentration reduzierender Zucker in der Leber nach intraperitonealer Applikation von Adrenalin, Noradrenalin, Glucose und Insulin (59). Nach seiner sogenannten hepatisch-potentiostatischen Hypothese ist der Hauptfaktor, der die Nahrungsaufnahme kontrolliert, das Membranpotential innervierter Hepatozyten, das wiederum von den Glykogen- und Proteinreserven der Leber abhängen soll (6o,61). Dabei stützt Russek sich auch auf elektrophysio-

logische Indizien für Leberrezeptoren. So änderten beispielsweise Glucoseinfusionen die Impulsrate in afferenten Fasern des hepatischen Vagusastes, wobei auch hier Infusionen in die Vena portae deutlich effektiver waren als solche in die Vena jugularis (45).

Interessante Aspekte im Hinblick auf eine Beteiligung der Leber an kurzfristigen Mechanismen der Verzehrsregulation ergeben sich, wenn man die oben aufgeführten Infusionsversuche einmal nicht nur nach dem Applikationsweg, sondern in erster Linie nach dem Zeitraum, über den der Verzehr gemessen wurde, differenziert. Dann scheint sich nämlich eine Tendenz dahingehend abzuzeichnen, daß Glucoseinfusionen immer dann die Futteraufnahme reduzieren, wenn zu deren Messung nur die erste Mahlzeit, beziehungsweise die Zeit umittelbar nach der Infusion, herangezogen wird (14,15,17,18,58); wohingegen kein Einfluß festzustellen ist, wenn nach kurzzeitigen oder während kontinuierlicher Infusionen die Futteraufnahme über den ganzen Tag gemessen wird (1,11,28,64).
Es gibt allerdings auch Autoren, die von Mißerfolgen bezüglich einer Beeinflussung des Verzehrs mittels Glucoseinfusionen berichten (8,55,73,74), und deren Ergebnisse sich in keines der beiden Schemata einordnen lassen. Über eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz kann man nur Vermutungen anstellen. Sowohl methodische Unterschiede als auch Speziesunterschiede dürften hier eine Rolle spielen. Trotzdem erscheint es bei Abwägung aller Argumente doch sehr wahrscheinlich, daß die Leber in irgendeiner Form in Mechanismen der Verzehrsregulation eingeschaltet ist.

PROBLEMSTELLUNG

Als erste Station und als Speicher der aus dem Darm resorbierten Kohlenhydrate ist die Leber natürlich auch an der Regulation des Blutglucosespiegels maßgebend beteiligt. Ihre Aufgabe bei der Erhaltung der Glucosehomöostase umfaßt zum einen die erhöhte Glykogenolyse und Gluconeogenese bei einem Absinken des Glucosespiegels und zum anderen eine vermehrte Glykogensynthese bei einem Glucoseüberangebot, etwa nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten. Damit könnte der Kohlenhydratstoffwechsel der Leber auch im Rahmen der glucostatischen Kontrolle des Verzehrs eine Rolle spielen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, speziell die Bedeutung des hepatischen Glucosestoffwechsels für die kurzfristige Verzehrsregulation näher zu untersuchen.

Zunächst sollte, unter möglichst physiologischen Bedingungen, der Einfluß spontaner Mahlzeiten auf den "Glucosestatus" der Leber ermittelt werden. Die Glucosekonzentrationen in Vena hepatica und Vena portae erschienen uns dafür neben dem Leberglykogengehalt selbst am geeignetsten. Insbesondere die Glucosekonzentrationsdifferenz des Blutes zwischen beiden Gefäßen spiegelt die Glucosefreisetzung durch die Leber wider. Um detailliertere Aussagen über eventuelle kausale Zusammenhänge zwischen den festgestellten Veränderungen und dem Verzehrsverhalten machen zu können, manipulierten wir in den folgenden Versuchen den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber durch Injektion des pankreatischen Inselzellhormons Glucagon und registrierten parallel dazu die Futteraufnahme. Dabei wurden auch lipolytische und ketogenetische Wirkungskomponenten dieses Hormons berücksichtigt.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

TIERMATERIAL UND HALTUNGSBEDINGUNGEN

Alle unsere Experimente führten wir mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Institut für wissenschaftliche Versuchstierzucht GmbH, Gelting bei München) durch. Ihr Körpergewicht betrug bei der Aufstallung 18o - 2oo g. Die genauen Werte zum Zeitpunkt der Versuche sind aus Tabelle 4 zu entnehmen. Die Tiere wurden einzeln in Drahtkäfigen gehalten. Diese standen in einem fensterlosen Raum, der aus praktischen Gründen von 23^{00} - 11^{00} Uhr beleuchtet war. Die Temperatur betrug 25 $\pm$ 1° C. Als Futter diente eine pulverförmige kohlenhydratreiche Diät mit etwa 16 kJ umsetzbarer Energie pro Gramm. Ihre genaue Zusammensetzung ist aus den Tabellen 1 - 3 ersichtlich. Wasser wurde ständig angeboten. Vor Beginn der Versuche wurden die Tiere jeweils mindestens 14 Tage lang an die Haltungsbedingungen gewöhnt. Beim letzten Experiment gehörte dazu auch, daß sie nur in den ersten 5 Stunden der Dunkelphase, also von 11^{00} - 16^{00} Uhr Zugang zum Futter hatten. Während der Versuche vorzunehmende Manipulationen wie etwa die Injektionen und das Wiegen der Tiere führten wir vorher ebenfalls mehrfach durch, um eine Beeinträchtigung der Resultate durch Aufregung der Tiere zu vermeiden. Bei diesen Injektionen handelte es sich natürlich um Scheininjektionen.

FUTTERAUFNAHME

Die aufgenommene Nahrungsmenge wurde durch Wiegen der Futternäpfe auf o,1 g genau bestimmt. Dabei berücksichtigten wir auch das verstreute mittels untergelegtem Papier aufgefangene Futter. Schwankungen der Nahrungsaufnahme können sich nun nicht nur in einer Veränderung der während einer bestimmten Zeit verzehrten Futtermenge, sondern auch

Tabelle 1 : Zusammensetzung der Diät

Kasein [1]	13,o %
Maisstärke	76,7 %
Sojaöl	3,3 %
Mineralsalzmischung (s. Tabelle 2)	5,o %
Vitaminmischung (s. Tabelle 3)	2,o %
	1oo,o %

Tabelle 2 : Zusammensetzung der in Tabelle 1 erwähnten Mineralsalzmischung

$CaCO_3$	12,5o g
$Ca_3(PO_4)_2$	11,7o g
K_2HPO_4	8,35 g
NaCl	6,25 g
Na_2HPO_4	5,8o g
$MgSO_4 \times 7\ H_2O$	4,16 g
Fe-Citrat	o,37 g
$MnSO_4 \times H_2O$	o,38 g
$ZnCO_3$	o,o66g
$CuSO_4 \times 5\ H_2O$	o,o16g
KJ	o,o33g
NaF	o,oo8g
	5o,oo g

[1] mit 1 % DL-Methionin ergänzt

Tabelle 3 : Zusammensetzung der in Tabelle 1 erwähnten Vitaminmischung

Vitamin	A	5ooo	IE
	D_3	1ooo	IE
	E	1oo	mg
	K_3	2	mg
	C	2o	mg
	B_1 x HCl	2o	mg
	B_2	2o	mg
	B_6 x HCl	1o	mg
	B_{12}	3o	µg
Biotin		2oo	µg
Folsäure		2	mg
Nikotinsäure		5o	mg
Ca-Panthotenat		5o	mg
Cholinchlorid		2	g
Inosit		25o	mg
p-Aminobezoesäure		1oo	mg
Maisstärke ad		2o	g

in einer Variation der Mahlzeitendauer niederschlagen. Um beiden Faktoren Rechnung zu tragen, bestimmten wir im allgemeinen sowohl die Dauer der jeweils interessierenden Mahlzeit als auch die dabei verzehrte Futtermenge. Davon abweichend wurde im ersten Experiment, bei dem keine Injektionen erfolgten, um die Tiere nicht unnötig zu stören, nur die Länge der beobachteten spontanen Mahlzeit registriert. Im vierten Experiment hingegen beschränkten wir uns wegen der geänderten Voraussetzungen darauf, nur die Nahrungsaufnahme 3o Minuten nach der Injektion zu messen.

Nach Antin et al. (4) wird Sättigung zuverlässiger durch eine bestimmte Folge von Verhaltensweisen als durch die bloße Beendigung des Freßvorganges determiniert: Die Tiere putzen sich zunächst, dann folgt eine kurze Phase der Lokomotion, und schließlich legen sie sich nieder. Deshalb achteten wir bei unseren Versuchen darauf, daß das Mahlzeitenende jeweils durch dieses typische, Sättigung anzeigende Verhaltensmuster gekennzeichnet war. Zweifelsfälle oder Ratten, die ihre Mahlzeit für mehr als 5 Minuten unterbrachen, um sie danach wieder fortzusetzen, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

INJEKTIONEN

Im Verlauf aller Versuche mit Ausnahme des ersten erhielten die Tiere intraperitoneale Glucagoninjektionen. Das Hormon war dabei in einer Dosierung von 12o, 18o oder 36o µg/Tier in jeweils 1 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Als Kontrollinjektion diente NaCl-Lösung alleine. Für die Herstellung der Versuchslösungen verwendeten wir Glucagon der Firma "Serva Feinbiochemica, Heidelberg". Sie waren jeweils frisch zubereitet und hatten folgende Zusammensetzung:

	Versuchslösung	Kontrollösung
Glucagon	1,8 mg[1)]	———
DMSO	o,36 ml	o,36 ml
5,4 % NaCl-Lösung	o,o7 ml	o,o7 ml
o,9 % NaCl-Lösung	ad 1o,oo ml	ad 1o,oo ml

1) gilt für die Dosierung von 18o µg Glucagon je Tier, bei 12o beziehungsweise 36o µg entsprechend weniger oder mehr

Das zugefügte Dimethylsulfoxid (DMSO) diente dabei als Lösungsvermittler, die ebenfalls zugefügte 5,4 %ige Kochsalzlösung sollte die Blutisotonie der fertigen Lösung gewährleisten. Die Injektion erfolgte bei den Ratten, denen pro Tag nur von 11^{00} - 16^{00} Uhr Futter angeboten wurde (Versuch IV) um 14^{00} Uhr, bei allen übrigen jeweils am Beginn der ersten Mahlzeit in der Dunkelphase. Zur Applikation wurden kleine Kanülen (R 18) verwendet. Die Injektionsstelle lag in der Linea alba, etwa auf halber Höhe zwischen Präputium und Rippenbogen.

BLUTENTNAHME

Entsprechend der Fragestellung nach der Beteiligung des hepatischen Kohlenhydratstoffwechsels an peripheren Sättigungsmechanismen wurden mittels heparinisierter Spritzen und Kanülen Blutproben aus Vena hepatica, Vena portae und Aorta genommen. Die Entnahme erfolgte in Äthernarkose nach Laparotomie entweder im Verlauf einer spontanen Mahlzeit (Versuch I) oder zu unterschiedlichen Zeiten nach den Injektionen. Mit 1 ml-Spritzen und Kanülen vom Typ R 18 konnten wir aus Vena hepatica und Vena portae jeweils etwa o,3 ml, aus der Aorta mit 1o ml-Spritzen und Kanülen vom Typ R 2 jeweils 5 - 1o ml Blut gewinnen. Aus technischen Gründen verzichteten wir darauf, bei jedem Versuch aus allen drei Gefäßen Proben zu entnehmen.

BLUTGLUCOSE

Die Glucosekonzentrationen im Vollblut wurden mit einer Testkombination der Firma "Boehringer-Mannheim GmbH" (GOD-Perid^{R}-Methode) nach der sogenannten Glucoseoxidase-Peroxidase-Methode bestimmt. Die zugehörige Arbeitsanleitung diente dabei als Vorlage.
Das Testprinzip beruht auf einer Oxidation der Glucose durch Glucoseoxidase (GOD) zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid. Aus diesem wird mittels Peroxidase Sauerstoff abgespalten, der einen reduzierten Farbstoff (Perid) oxidiert. Somit ist die im Photometer bei 436 nm gemessene Zunahme der Farbintensität ein Maß für die enthaltene Glucose. Die anhand mehrerer Glucoselösungen bekannter Konzentration ermittelte Wiederfinderate betrug über 99 %.

FREIE FETTSÄUREN UND D-(-)-3-HYDROXYBUTYRAT

Beim dritten Versuch sollte im Plasma des Aortenblutes zusätzlich zur Glucosekonzentration noch der Gehalt an unveresterten Fettsäuren und Ketonkörpern bestimmt werden, um mögliche lipolytische und ketogenetische Wirkungskomponenten des Glucagons erfassen und ihren eventuellen Einfluß auf das Verzehrsverhalten beurteilen zu können. Dabei erfolgte die titrimetrische Bestimmung der freien Fettsäuren nach dem Verfahren von Dole (22) in der Modifikation von Annison (3). Plasma wurde mit einem angesäuerten n-Heptan-Isopropanol-Gemisch zweimal extrahiert, und das organische Lösungsmittel unter einem Stickstoffstrom bei 70° C im Wasserbad abgedampft. Die freien Fettsäuren konnten dann in Äthanol gelöst und mit alkoholischer o,o1 normaler Natronlauge gegen einen Nilblauindikator im CO_2-freien Stickstoffstrom titriert werden.

Das D-(-)-3-Hydroxybutyrat wurde nach der Methode von Williamson und Mellanby (81) bestimmt. Dieses Verfahren beruht auf der Oxidation von 3-Hydroxybutyrat durch 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase und NAD. Es entstehen dabei Acetacetat, NADH und freie Protonen. Als Maß für das enthaltene D-(-)-3-Hydroxybutyrat gilt die im Photometer bei 365 nm festgestellte Zunahme der Extinktion. Die anhand von Standardlösungen unterschiedlicher Konzentrationen ermittelte Wiederfinderate betrug bei den freien Fettsäuren 95 % und erreichte im Fall des Hydroxybutyrats 99 %.

LEBERGLYKOGEN

Gleichzeitig mit der oben geschilderten Entnahme der Blutproben wurde zur Bestimmung des Glykogengehaltes auch ein Stück des linken Leberlappens herausgeschnitten und mit Hilfe einer in flüssigen Stickstoff getauchten Zange sofort tiefgefroren. Die Proben wurden bis zur Aufarbeitung bei -2o° C gelagert. Zur Analyse wurden dann jeweils etwa 5oo mg Gewebe in ein Zentrifugenglas eingewogen. Nach Zugabe von 2 ml 3o %iger KOH wurde das Zentrifugenglas bis zur Auflösung des Gewebes ins siedende Wasserbad gestellt. Nach Abkühlung setzten wir 3,5 ml absolutes Äthanol zu, schüttelten gut und zentrifugierten bei 4ooo U/min 1o Minuten lang. Darauf konnte der Überstand abgegossen und das restliche Äthanol im siedenden Wasserbad abgedampft werden (ca. 9o min).

Das Rohglykogen (Sediment) wurde in 2 ml Aqua dest. gelöst und mit 2 ml 4 N HCl im siedenden Wasserbad 2 Stunden hydrolysiert. Das abgekühlte Hydrolysat wurde mit 2 N Na_2CO_3 unter ständigem Schütteln neutralisiert (Kontrolle mit Indikatorpapier) und in einen 1oo ml-Meßkolben filtriert. Nach mehrfachem Spülen mit kleinen Mengen Aqua dest. folgte das Auffüllen auf 1oo ml. Anschließend konnte die Glucosekonzentration des Hydrolysats ebenfalls nach

der oben erwähnten Glucoseoxidase-Peroxidase-Methode, lediglich ohne vorhergehende Enteiweißung, bestimmt werden. Aus dem Glucosegehalt wurde dann die Leberglykogenmenge unter Berücksichtigung des bei der Hydrolyse aufgenommenen Wassers (1o %) berechnet. Die Angabe des Glykogengehaltes im Ergebnisteil der Arbeit erfolgt in Prozent des Leberfrischgewichtes.
Um die Zuverlässigkeit des Verfahrens zu testen, wurden von einer Leber mehrere Gewebeproben entnommen und der Hälfte davon bestimmte Mengen Glykogen zugesetzt. Die folgende Analyse der Proben erbrachte für das zugesetzte Glykogen eine Wiederfinderate von durchschnittlich 99 %.

STATISTIK

In den Abbildungen sind die Ergebnisse jeweils in Form der Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern dargestellt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf ihre Signifikanz geprüft (signifikant: $p \leq 0{,}05$). Wenn nicht anders angegeben, bedienten wir uns dabei der zweiseitigen Fragestellung.

V E R S U C H E U N D R E S U L T A T E

An dieser Stelle sollen im wesentlichen das prinzipielle Vorgehen bei den einzelnen Experimenten und die erhaltenen Ergebnisse beschrieben werden. Eine vergleichende Zusammenstellung der Versuchsbedingungen mit detaillierten Angaben über Anzahl, Körpergewicht und Gruppeneinteilung der jeweils verwendeten Ratten sowie die gemessenen Parameter zeigt die Tabelle 4 auf der folgenden Seite.

EXPERIMENT I

Versuchsplan : Wenn Mensch oder Tier eine Mahlzeit beenden, so sagt man allgemein, sie sind satt. Sättigung tritt bei der Ratte etwa 15 - 3o Minuten nach dem Beginn der Futteraufnahme ein. Um nun über eine Beteiligung des Kohlenhydratstoffwechsels der Leber am Zustandekommen der Sättigung urteilen zu können, mußten Veränderungen des hepatischen Glucosestoffwechsels im Verlauf spontaner Mahlzeiten ad libitum gefütterter Ratten - also unter möglichst physiologischen Bedingungen - erfaßt werden. Davon ausgehend, daß solche Veränderungen am ehesten an Konzentrationsunterschieden der Blutglucose zwischen den zu- und abführenden Blutgefäßen zu erkennen sein müßten, ermittelten wir neben dem Leberglykogengehalt die Glucosekonzentrationen in Vena hepatica und Vena portae.

Zunächst beobachteten wir möglichst unauffällig an fünf aufeinenderfolgenden Tagen jeweils alle am entsprechenden Tag für den Versuch vorgesehenen Ratten ab 13^{30} Uhr für etwa 12o - 15o Minuten. Dabei wurde das Verhalten der Tiere alle zwei Minuten registriert. Der Lichtwechsel (hell - dunkel) erfolgte um 11^{00} Uhr. Getötet wurden die Tiere entweder am Beginn einer Mahlzeit, an deren Ende (nach 17 $\pm$ 1 min), oder 3o Minuten nach Beendigung

Tabelle 4 : Versuchsbedingungen und gemessene Parameter

+ (-) bedeutet, der Wert wurde (nicht) bestimmt

Experiment	Tierzahl	Körpergewicht (Gramm)	Allgemeine Versuchsbedingungen	Gruppeneinteilung und Behandlung			Futteraufnahme Menge	Futteraufnahme Dauer	Blutglucose Aorta	Blutglucose Vh	Blutglucose Vp	Leberglykogen	Plasmakonz. FFS	Plasmakonz. OH-Butyrat
I	46	292-41o	Futter ad libitum, bei beliebigen spontanen Mahlzeiten in der Dunkelphase gemessen.	" K":(n=12) getötet " 0":(n=11) " "17":(n=11) " "47":(n=12) " nach Beendigung zeit.		vor, am Beginn, am Ende, 3o min. der Mahl-	-	-	-	+	+	+	-	-
							-	+	-	+	+	+	-	-
							-	+	-	+	+	+	-	-
II A	29	284-352	Futterentzug 24^{00}-12^{00}Uhr, Injektionen am Beginn der ersten Mahlzeit, Beobachtung des Verzehrsverhaltens.	" 18o":(n=1o) 18o µg " 12o":(n=9) 12o µg "NaCl":(n=1o) physiol.		Glucagon, " NaCl i.p.	+	+	-	-	-	-	-	-
							+	+	-	-	-	-	-	-
							+	+	-	-	-	-	-	-
II B	3o	295-365	Wie II A, aber 15 min p.i. getötet. Gruppe "0" zusätzlich getötet am Beginn der Mahlzeit ohne Injektion.	" 0 ":(n=8) keine " 18o":(n=8) 18o µg " 12o":(n=8) 12o µg "NaCl":(n=6) physiol.		Injektion, Glucagon, " NaCl i.p.	-	-	-	+	+	+	-	-
							-	-	-	+	+	+	-	-
							-	-	-	+	+	+	-	-
							-	-	-	+	+	+	-	-
III	3o	289-377	Entsprechend II B, nur mit anderer Dosierung.	" 0 ":(n=7) keine " 36o":(n=8) 36o µg " 18o":(n=8) 18o µg "NaCl":(n=7) physiol.		Injektion, Glucagon, " NaCl i.p.	-	-	+	-	-	+	+	+
							-	-	+	-	-	+	+	+
							-	-	+	-	-	+	+	+
							-	-	+	-	-	+	+	+
IV	14	313-384	Täglich eine 5-stündige Fütterungsphase von 11^{00}-16^{00}Uhr. Injektion um 14^{00}Uhr, Tötung 3omin später.	" 18o":(n=7) 18o µg "NaCl":(n=7) physiol.		Glucagon, NaCl i.p.	+	-	+	-	-	+	-	-
							+	-	+	-	-	+	-	-

der Mahlzeit (also nach durchschnittlich 47 min). Um sicher zu gehen, daß es sich wirklich um vollständige Mahlzeiten handelte, wurden dabei nur Ratten erfaßt, die vorher geschlafen hatten und frühestens 1o Minuten nach Beobachtungsbeginn Futter zu sich nahmen.
Um ferner eine Aussage darüber machen zu können, ob festgestellte Veränderungen tatsächlich durch die Nahrungsaufnahme und nicht einfach durch tageszeitliche Schwankungen des Leberglykogengehaltes (52) oder der Blutglucosekonzentration (51) bedingt waren, wurde zusätzlich eine Kontrollgruppe ("K"), über die gesamte Dauer des Versuches verteilt, aber frühestens 45 Minuten nach Beobachtungsbeginn, noch während ihrer Ruhephase narkotisiert. Das heißt, diese Tiere wurden getötet, ohne daß sie die Absicht erkennen ließen, Futter zu sich zu nehmen. Dementsprechend war es aber auch nicht möglich, den Tötungszeitpunkt dieser Gruppe in Relation zur Mahlzeit exakt zu definieren, weshalb die entsprechenden Werte dieser Gruppe in der Abbildung 1 zweimal erscheinen (siehe dort unter Zeitpunkt "K"). Bei allen Versuchsreihen war das Mahlzeitenende jeweils durch das typische, Sättigung anzeigende Verhaltensmuster (4) gekennzeichnet (s.o.). Keine Ratte, die ihre Mahlzeit für mehr als fünf Minuten unterbrach, wurde bei der Auswertung mit einbezogen.

Ergebnisse : Die Abbildung 1 zeigt im unteren Teil die Blutglucosekonzentrationen in Vena hepatica und Vena portae zu den verschiedenen Zeitpunkten (s.o.) und darüber die zugehörigen Leberglykogenwerte. Zusätzlich ist noch die mittlere Mahlzeitendauer angegeben. Auf die Messung der dabei verzehrten Futtermenge wurde verzichtet, um die Tiere möglichst wenig zu beeinträchtigen. Berücksichtigt man, daß wir eine pulverförmige kohlenhydratreiche Diät verfütterten, so waren die Mahlzeiten bezüglich ihrer

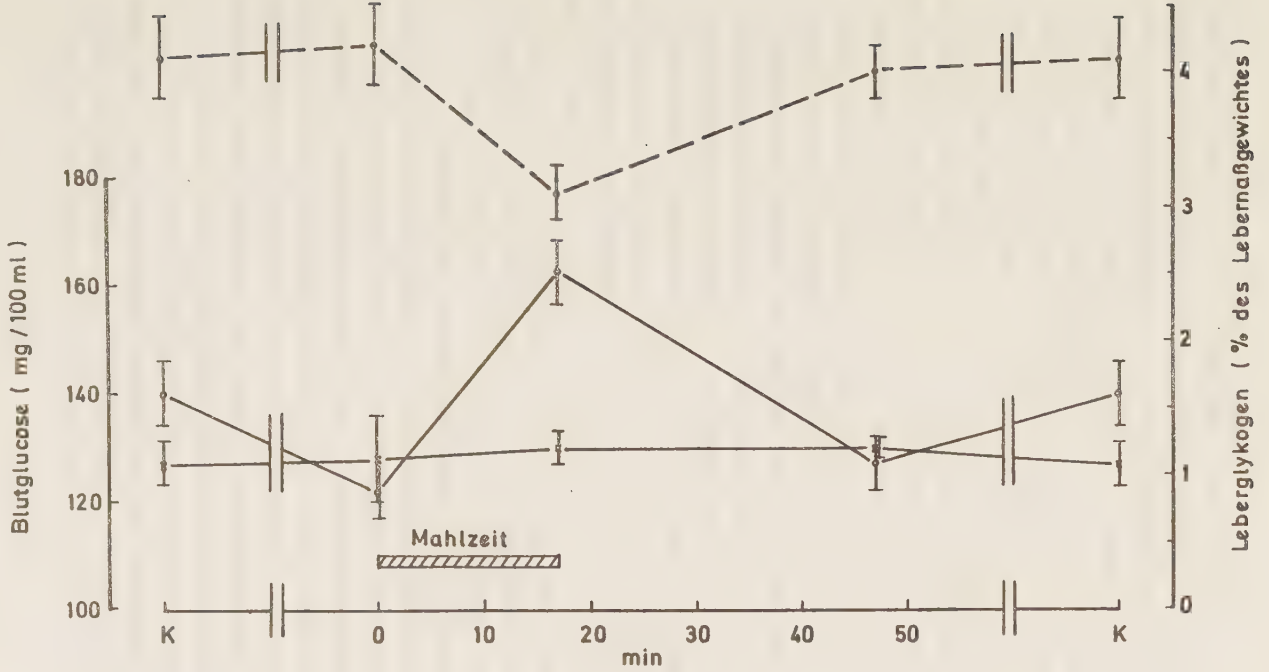

Abbildung 1 : Effekt spontaner Mahlzeiten auf den Blutglucosespiegel in Vena hepatica (∘) und Vena portae (x) sowie auf den Leberglykogengehalt (---) bei Ratten

mittleren Dauer von 17 Minuten für die betreffende Tageszeit normal. Nachdem der Gastrointestinaltrakt bei keinem der getöteten Tiere leer war, ist anzunehmen, daß bei allen untersuchten Gruppen zum Zeitpunkt der Blutentnahme Glucose resorbiert wurde. Dementsprechend fanden wir in der Vena portae auch nahezu konstante Glucosekonzentrationen, die lediglich am Ende einer Mahlzeit beziehungsweise 3o Minuten nach der Beendigung etwas höher zu sein schienen. Die Glucosekonzentration in der Vena hepatica hingegen zeigte einen drastischen Anstieg bis auf 163 mg/1oo ml am Mahlzeitenende, um dann 3o Minuten nach Beendigung der Futteraufnahme auf ein Niveau abzusinken, das mit 127 mg/1oo ml nur unwesentlich höher lag als am Beginn der Mahlzeit (122 mg/1oo ml). Sowohl der Anstieg während des Verzehrs als auch der Abfall danach waren signifikant (0 min gegenüber 17 min : $p \leq o,oo2$, 17 min gegenüber 47 min : $p \leq o,oo2$). Die relativ hohen Blutglucosekonzentrationen in der Vena hepatica der Kontrolltiere - diese wurden, über die gesamte Versuchsdauer verteilt, getötet, ohne daß sie die Absicht zeigten, Futter aufzunehmen - dürften darauf zurückzuführen sein, daß diese Ratten zum Teil seit längerer Zeit kein Futter mehr zu sich genommen hatten, und so vermutlich trotz der noch im Verdauungstrakt vorhandenen Nährstoffe bereits eine leichte Glykogenolyse stattfand. Ein Indiz für diese Annahme ist auch die bei der Kontrollgruppe positive Differenz der Glucosekonzentrationen zwischen Vena hepatica und Vena portae ($\Delta Vh - Vp = +12$). Diese Differenz spiegelt, wie oben erwähnt, die hepatische Glucosestoffwechsellage wider. Betrachtet man sie bei den anderen Gruppen jeweils in Relation zum aktuellen Verhalten der Tiere,so zeigt sich, daß sie von -6 mg/1oo ml am Mahlzeitenbeginn bis zum Ende derselben auf +33 mg/1oo ml anstieg (0 min gegenüber 17 min : $p < o,oo2$), 3o Minuten nach Beendigung der Mahlzeit jedoch wieder negativ (-3 mg/1oo ml) wurde (17

min gegenüber 47 min : $p < o,oo2$), was vermuten läßt, daß zu diesem Zeitpunkt bereits wieder Glykogen synthetisiert wurde. Dagegen fand im Verlauf der Mahlzeit offensichtlich eine kurzfristige Glykogenolyse statt, welche die Hyperglycaemie in der Vena hepatica verursachte. Dafür sprechen auch die Leberglykogenwerte im oberen Teil der Abbildung, denn diese sanken im gleichen Zeitraum von 4,2 % am Beginn der Mahlzeit bis zum Ende der Mahlzeit auf 3,1 % (0 min gegenüber 17 min : $p < o,oo2$), um danach, wohl als Zeichen der stattfindenden Nettoglykogensynthese wieder auf 4,o % anzusteigen (17 min gegenüber 47 min : $p < o,o2$). Die Auswertung der Kontrollgruppe - diese Tiere wurden, über die gesamte Versuchsdauer verteilt, bereits getötet bevor sie die Absicht zeigten, Futter aufzunehmen - ließ keinerlei Korrelation zwischen der seit Beginn der Dunkelphase vergangenen Zeit und den gemessenen Parametern erkennen. Diese wichen darüberhinaus auch kaum von den entsprechenden Werten am Beginn und 3o Minuten nach Beendigung der Mahlzeit ab. Im Gegensatz dazu lag nicht nur die $\Delta Vh - Vp$ der Kontrollratten mit 13 mg/1oo ml deutlich unter dem am Ende der Mahlzeit gemessenen Höchstwert von 33 mg/1oo ml, sondern auch der Leberglykogengehalt lag mit 4,1 % signifikant höher (Zeitpunkt "K" gegenüber 17 min : $p < o,o2$) als am Mahlzeitenende (3,1 %). Somit waren die diesbezüglichen Veränderungen im Verlauf einer Mahlzeit wohl durch die Aufnahme der Mahlzeit bedingt. Das heißt, die beobachtete und in der Relation zur Kürze der Zeit in ihrem Ausmaß beachtliche Glykogenolyse - immerhin wurden innerhalb von 17 Minuten etwa 25 % des vorhandenen Leberglykogens freigesetzt - scheint eine Folge der Futteraufnahme zu sein. Ebenso bemerkenswert ist die Geschwindigkeit mit der die Glykogenreserven wieder aufgefüllt wurden, denn 3o Minuten nach der Mahlzeit war ja der Ausgangswert schon fast wieder erreicht.

EXPERIMENT II A UND B

Einleitung : Bei der Betrachtung der Abbildung 1 drängt sich die Frage auf, ob zwischen der beobachteten Glykogenolyse mit Hyperglycaemie in der Vena hepatica und dem Ende der Mahlzeit, also der Sättigung, möglicherweise ein kausaler Zusammenhang besteht. Unter physiologischen Bedingungen kontrolliert vor allem das pankreatische Inselzellhormon Glucagon die Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Glucagon ist ein Polypeptid aus 29 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 3485 und wird von den α-Zellen des Pankreas in erster Linie bei hypoglycaemischen Zuständen sezerniert. Es hat, soweit bis heute bekannt ist, bei allen Säugern mit Ausnahme des Meerschweinchens eine identische Primärstruktur (78). Bei der Ratte besitzen Leber, Niere und Muskulatur die bedeutendste Inaktivierungskapazität für Glucagon (9). Sie sorgen dafür, daß sowohl endogenes als auch exogenes Glucagon sehr schnell aus dem zirkulierenden Blut eliminiert wird, so daß die biologische Halbwertszeit von Glucagon nur in der Größenordnung von Minuten liegt (9). Die wichtigsten Erkenntnisse bezüglich der Wirkungen des Glucagons stammen von Versuchen mit der isolierten, perfundierten Rattenleber. In der Leber stimuliert es Gluconeogenese, Ureagenese, Ketogenese, die Laktatproduktion sowie die Proteolyse und Glykogenolyse (49). Auch wenn sich in letzter Zeit Hinweise dafür ergeben haben, daß sogar im Hypothalamus Glucagonrezeptoren existieren (3o), so dürfte der Glucosestoffwechsel der Leber wohl doch das "Hauptziel" des Glucagons sein. Man führt das darauf zurück, daß Glucagon die Bildung von intrazellulärem, freien cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP) nur in geringem Umfang induziert, und andere Stoffwechselprozesse im allgemeinen viel höhere Pegel dieses "second messenger" für ihre Aktivierung benötigen (5o). Diese Beteiligung an

Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase hat schon relativ früh dazu geführt, daß Glucagon zu Untersuchungen im Rahmen der glucostatischen Verzehrsregulation herangezogen wurde. Dabei entdeckte man zum Beispiel, daß es die Hungerkontraktionen des Magens hemmt (75). Interessant ist auch, daß mehrere Autoren bei unterschiedlichen Spezies nach Glucagonapplikationen eine kurzzeitige Futteraufnehmedepression beobachteten (37,38,79, 8o). In anderen Untersuchungen reduzierten intraperitoneale Glucagoninjektionen entweder die Mahlzeitengröße (19) oder verzögerten den Beginn einer Mahlzeit (5), wohingegen er durch Insulin beschleunigt wurde (5,19). Allerdings ist die Beziehung zwischen Effekten, die durch exogenes Glucagon ausgelöst werden und entsprechenden physiologischen Mechanismen noch unklar. Trotzdem erschien es uns aufgrund der obigen Ausführungen naheliegend, der Frage nach dem eventuellen kausalen Zusammenhang zwischen der im ersten Experiment beobachteten Glykogenolyse und der Sättigung mittels Glucagoninjektionen nachzugehen. Dosis und Versuchsanordnung sollten dazu so gewählt werden, daß durch die Applikation bei etwa gleicher Dauer der Mahlzeit wie im ersten Experiment eine entsprechende Glykogenolyse bewirkt wurde.

Versuchsplan II A : Nach einer einmaligen zwölfstündigen Fastenzeit erhielten die Tiere um 12^{oo} Uhr - also eine Stunde nach dem Lichtwechsel - frisches Futter und wurden im Anschluß daran wiederum möglichst unauffällig beobachtet. Das Glucagon in einer Dosis von 12o beziehungsweise 18o μg verabreichten wir den Ratten intraperitoneal am Beginn ihrer ersten Mahlzeit. Als Kontrollinjektion diente physiologische NaCl-Lösung. Die Tiere ließen sich durch die Applikation nicht merklich stören und setzten ihre Mahlzeit unbeirrt fort. Gemessen wurde dann, wie oben beschrieben, sowohl die Dauer dieser Mahlzeit als auch die dabei verzehrte Futtermenge. Das Ende der Mahl-

zeit war wiederum durch das entsprechende Verhaltensmuster gekennzeichnet (s.o.). Bei der Versuchsauswertung wurde keine Ratte mit einbezogen, die ihre Mahlzeit für mehr als fünf Minuten unterbrach.

Ergebnisse II A : Aus Abbildung 2 A kann man entnehmen, daß Glucagon in den verwendeten Dosen sowohl die Länge der Mahlzeit ("NaCl" gegenüber 12o µg : $p < o,o5$, "NaCl" gegenüber 18o µg : $p < o,o2$) als auch die Menge des dabei verzehrten Futters ("NaCl" gegenüber 12o µg : $p < o,o2$, "NaCl" gegenüber 18o µg : $p < o,o2$) annähernd um die Hälfte reduzierte. Dabei war die höhere Dosis nicht signifikant effektiver als die niedrigere.

Versuchsplan II B : Die mit solchen Glucagoninjektionen einhergehenden Veränderungen des hepatischen Glucosestoffwechsels wurden bei gleicher Versuchsanordnung (zwölfstündiger Futterentzug, Beginn der Mahlzeit eine Stunde nach dem Lichtwechsel, 12o oder 18o µg Glucagon beziehungsweise physiologische NaCl-Lösung i.p. am Beginn der ersten Mahlzeit) sechs Tage später gemessen. Dazu narkotisierten wir einen Teil der Tiere ohne vorherige Injektion bereits am Beginn der Mahlzeit, die übrigen 15 Minuten nach der Injektion. Entsprechend den Ergebnissen des Futteraufnahmeversuchs war anzunehmen, daß die mit Glucagon behandelten Tiere zu diesem Zeitpunkt etwa am Ende, die mit physiol. NaCl injizierten dagegen in der Mitte ihrer Mahlzeit sein würden. Von allen Ratten gewannen wir nach den beschriebenen Methoden Blut aus Vena hepatica und Vena portae sowie eine Leberprobe.

Ergebnisse II B : Abbildung 2 B zeigt die Glucosekonzentrationen in Vena hepatica und Vena portae sowie die zugehörigen Leberglykogenwerte am Beginn der Mahlzeit ohne vorhergehende Injektion und 15 Minuten später nach Injektion von physiol. NaCl oder 12o beziehungsweise 18o µg

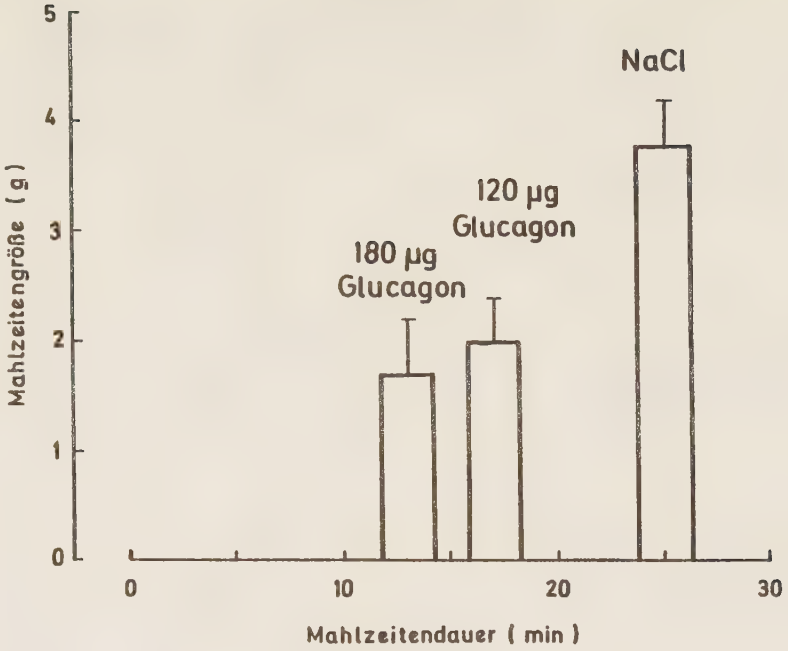

Abbildung 2 A : Einfluß von Glucagoninjektionen auf Mahlzeitendauer und -größe

Glucagon.
Nach dem zwölfstündigen Futterentzug hatten die Tiere am Beginn dieses Versuchs, anders als im ersten Experiment, einen nachweisbar leeren Magen. Dementsprechend stieg diesmal auch die Glucosekonzentration in der Vena portae - als Zeichen beginnender Resorption - bei jeder Gruppe, die fressen durfte, deutlich an ("0" gegenüber "NaCl" : $p < o,o3$, "0" gegenüber 12o µg Glucagon : $p < o,oo1$, "0" gegenüber 18o µg Glucagon : $p < o,oo2$). Dabei war der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, die eine Injektion bekommen hatten, nicht signifikant.
Eine Glykogenolyse fand dagegen nur nach Glucagonapplikation statt. Erkennbar ist dies zum einen an den deutlichen Unterschieden der Glucosewerte in der Vena hepatica ("NaCl" gegenüber 12o µg Glucagon : $p < o,o1$, "NaCl" gegenüber 18o µg Glucagon : $p < o,o1$), zum anderen aber auch am drastischen Rückgang des Leberglykogengehaltes von 1,9 % nach Injektion physiol. NaCl auf o,9 beziehungsweise o,8 % nach Injektion von 12o oder 18o µg Glucagon ("NaCl" gegenüber 12o µg : $p < o,o1$, "NaCl" gegenüber 18o µg : $p < o,o1$).
Interessant ist auch ein Vergleich dieser Werte aus Abbildung 2 B mit den entsprechenden Werten der Abbildung 1, das heißt ein Vergleich zwischen den Blutglucose- und Leberglykogenspiegeln, die am Ende einer spontanen Mahlzeit von durchschnittlich 17 Minuten Länge bei ad libitum gefütterten Tieren gefunden wurden und den entsprechenden Werten von Ratten, deren Futteraufnahme durch Glucagonapplikation am Beginn der Mahlzeit nach ungefähr der gleichen Zeit künstlich beendet wurde. Diese Werte sind in Tabelle 5 einander gegenübergestellt. Dabei ergeben sich auffällige Parallelen.

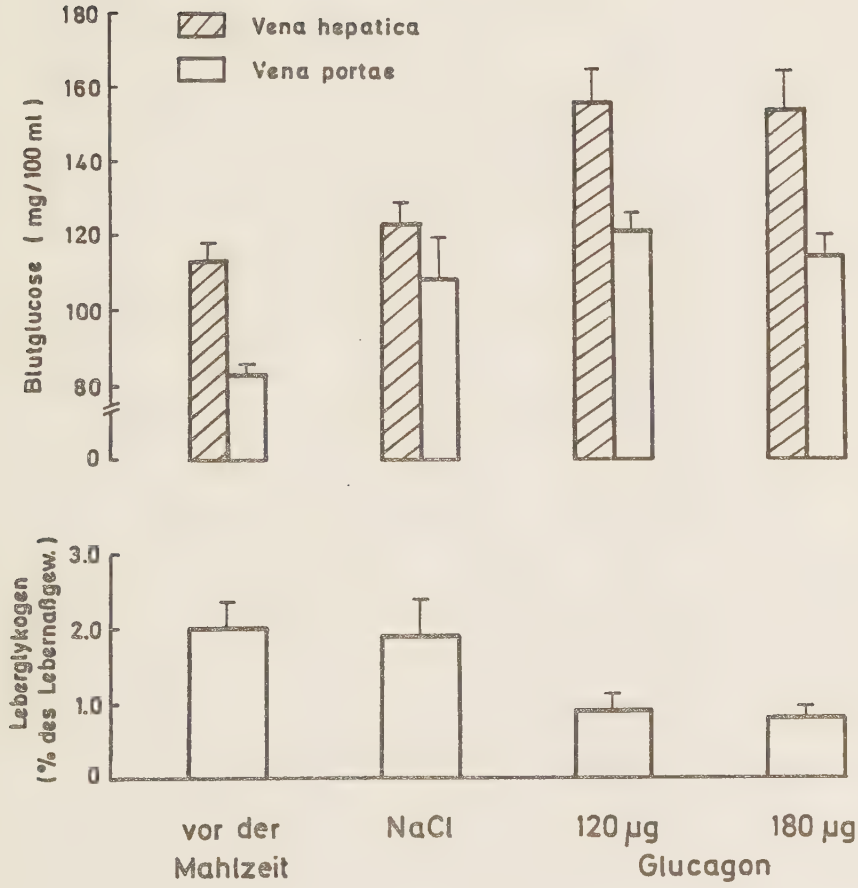

Abbildung 2 B : Blutglucosespiegel in Vena hepatica und Vena portae sowie Leberglykogengehalt vor einer Mahlzeit und 15 min nach Injektion von "NaCl" bzw. Glucagon am Beginn einer Mahlzeit

Tabelle 5 : Vergleich zwischen Glucosestoffwechselparametern am Ende spontaner Mahlzeiten und am Ende von durch Glucagoninjektionen verkürzten Mahlzeiten

Blutglucose (mg/1oo ml)	spontane Mahlzeiten	Glucagoninjektionen
Vena hepatica	163	154
Vena portae	13o	114
Δ Vh - Vp	+33	+4o
freigesetztes Leberglykogen (% des Leberfrischgewichtes)	1,1	1,2

EXPERIMENT III

Einleitung : Die vorangehenden Ausführungen lassen den Schluß zu, daß Glucagoninjektionen, die imstande sind, eine Mahlzeit vorzeitig zu beenden, auch die Veränderungen des hepatischen Glucosestoffwechsels simulieren, die sich unter physiologischen Bedingungen am Ende einer Mahlzeit ereignen. Nun ist die Glucosefreisetzung aus der Leber zwar der hervorstechendste und vor allem auch, zeitlich betrachtet, der schnellste Effekt dieses Hormons (50), aber sicherlich nicht der einzige. So wird etwa von einem vorübergehenden, steilen Anstieg der Konzentration der freien Fettsäuren (FFS) im Blut nach intravenöser Glucagonapplikation berichtet (34). Darüberhinaus soll es, zumindest bei erhöhten Plasmakonzentrationen von FFS, auch ketogen wirken (63). Nachdem bei unseren Versuchen durch den zwölfstündigen Futterentzug vor der Injektion solche erhöhten Konzentrationen der FFS vorgelegen haben dürften, könnten diese beiden Effekte für die hier in Erwägung gezogenen Zusammenhänge ebenfalls von Bedeutung sein. Die Wirkungen auf den Aminosäurenmetabolismus sind dagegen wohl in erster Linie unter dem Aspekt der Substratbereitstellung für die Gluconeogenese zu sehen (36), so daß sie diesbezüglich keine entscheidende Rolle spielen dürften. Um die lipolytische und ketogenetische Wirkungskomponente des Glucagons als Verursacher des Sättigungseffektes ausschließen zu können, war es deshalb notwendig, die diesbezüglichen metabolischen Veränderungen nach Glucagoninjektionen ebenfalls zu untersuchen.

Versuchsplan : Auch in diesem Fall ließen wir einen Futteraufnahmeversuch vorausgehen, der bezüglich der Versuchsbedingungen dem Experiment II A vergleichbar war. Die Ergebnisse sind deshalb nicht im einzelnen aufgeführt, weil sie den in Abbildung 2 A dargestellten entsprachen. Ebenfalls sechs Tage später wurden dann wie in

Experiment II B die betreffenden metabolischen Veränderungen gemessen. Als Parameter für die Lipolyse und Ketogenese wählten wir dabei die Konzentrationen von freien Fettsäuren (FFS) und D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) im Plasma des Aortenblutes. Die Blutglucosewerte wurden in diesem Versuch ebenfalls im Aortenblut gemessen. Im übrigen erhielten die Tiere aber auch in diesem Versuch nach zwölfstündigem Futterentzug am Beginn ihrer ersten Mahlzeit eine "NaCl"- oder Glucagoninjektion und wurden nach 15 Minuten zur Blut- beziehungsweise Leberprobenentnahme narkotisiert. Lediglich die Glucagondosis variierten wir und verwendeten diesmal 180 oder 360 µg pro Tier. Als zusätzliche Kontrollgruppe dienten abermals Ratten, die ohne vorherige Injektion gleich am Beginn ihrer Mahlzeit getötet wurden.

Ergebnisse : Abbildung 3 A zeigt die Glucosekonzentrationen in der Aorta sowie die zugehörigen Leberglykogenwerte am Beginn einer Mahlzeit ohne vorherige Injektion und 15 Minuten später nach Applikation von physiol. NaCl-Lösung oder 180 beziehungsweise 360 µg Glucagon. Die Resultate entsprechen den Erwartungen. So erhöhte sich auch in diesem Versuch der Blutglucosespiegel im Verlauf der Mahlzeit bereits nach "NaCl"-Injektion deutlich ("0" gegenüber "NaCl" : $p < 0{,}003$) - was die Ergebnisse von Strubbe und Steffens (74) bestätigt - ; eine noch drastischere Steigerung ("NaCl" gegenüber 180 µg Glucagon : $p < 0{,}03$, "NaCl" gegenüber 360 µg Glucagon : $p < 0{,}001$), einhergehend mit einem entsprechend deutlichen Abfall des Leberglykogens ("NaCl" gegenüber 180 µg Glucagon : $p < 0{,}01$, "NaCl" gegenüber 360 µg Glucagon : $p < 0{,}01$) fand sich dagegen nach der Applikation von Glucagon. Es erfolgte also auch in diesem Versuch eine die Verzehrsdepression begleitende Glykogenolyse. (Die in diesem Abschnitt angegebenen Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeit "p" basieren auf der einseitigen Fragestellung).

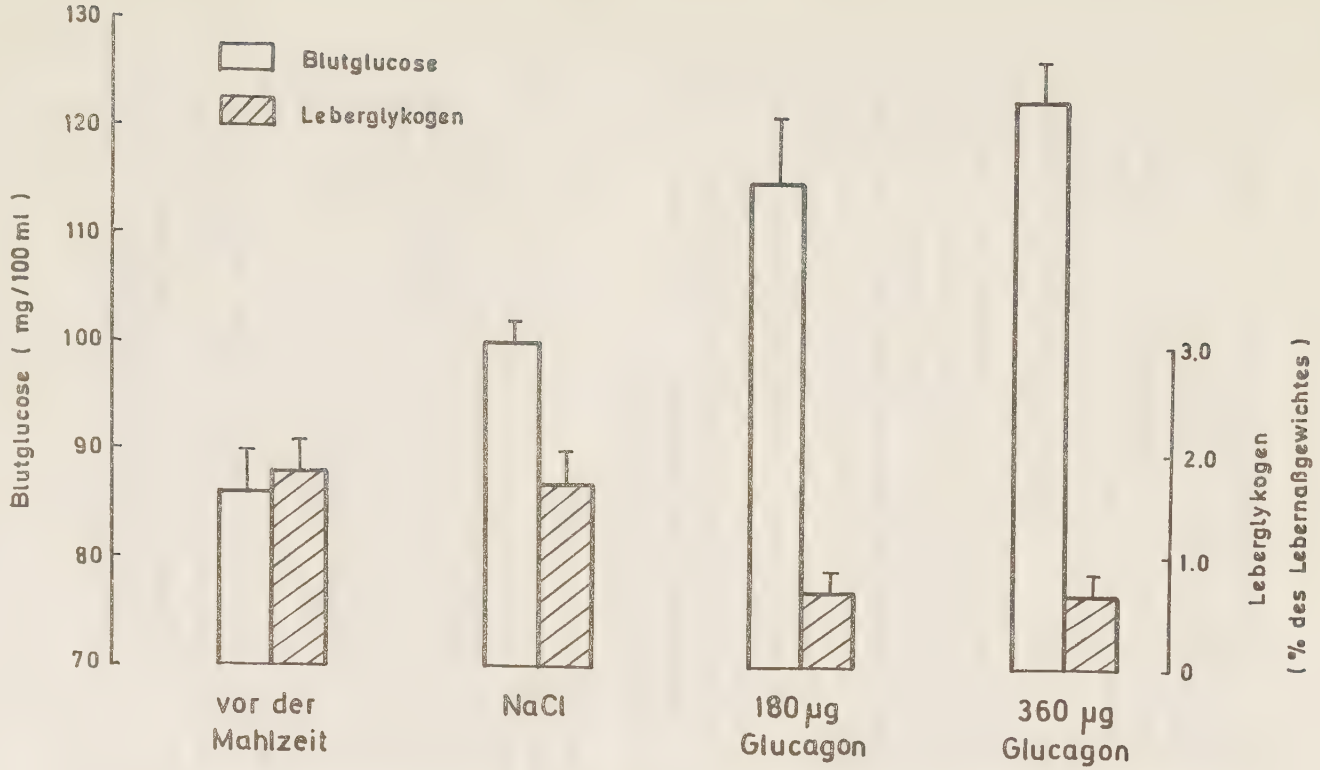

Abbildung 3 A : Blutglucosespiegel in der Aorta sowie Leberglykogengehalt vor einer Mahlzeit und 15 min nach Injektion von "NaCl" bzw. Glucagon am Beginn einer Mahlzeit

Interessant sind nun die in Abbildung 3 B dargestellten Konzentrationen von freien Fettsäuren (FFS) und D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) vor der Mahlzeit und nach den entsprechenden Injektionen. Verursacht durch den zwölfstündigen Futterentzug ergaben sich für beide Metabolite am Beginn der Futteraufnahme relativ hohe Werte (FFS : o,91 µMol/ml, 3-HB : o,94 µMol/ml). 15 Minuten nach Beginn der Mahlzeit lagen diese erheblich niedriger. Die Injektion von 18o µg Glucagon hatte gegenüber der "NaCl"-Injektion keinen Einfluß. Erst eine Glucagondosis von 36o µg ließ die Konzentrationen der FFS und des 3-HB ansteigen, wobei jedoch lediglich der Unterschied beim 3-HB signifikant war ("NaCl" gegenüber 36o µg Glucagon : $p < o,o2$). Nachdem aber die deutliche Verkleinerung der Mahlzeit, wie oben berichtet, bereits bei intraperitonealer Applikation von 12o und 18o µg Glucagon auftrat, darf man wohl die lipolytische ebenso wie die ketogenetische Wirkungskomponente des Glucagons als Verursacher der Verzehrsdepression ausschließen.

EXPERIMENT IV

Einleitung : Die bei den bisher beschriebenen Versuchen gewählten Bedingungen waren nicht immer gleich. So differierte etwa der Leberglykogenspiegel am Beginn der Mahlzeit zwischen Experiment I (4,2 %) und Experiment II (2,o %) ganz erheblich, was natürlich durch den zwölfstündigen Futterentzug im zweiten Fall bedingt war. Ähnliches gilt für die Mahlzeitendauer, die bei den vergleichbaren Tieren im Experiment II wegen des vorausgegangenen Futterentzugs länger war (25 min) als im Experiment I (17 min). Um etwaige Einflüsse dieser unterschiedlichen Versuchsbedingungen auf die verzehrsreduzierende Wirkung von Glucagon abschätzen zu können, wurde ein zusätzlicher Versuch durchgeführt. Dabei fanden Ratten mit relativ hohen Leberglykogengehalten Verwendung.

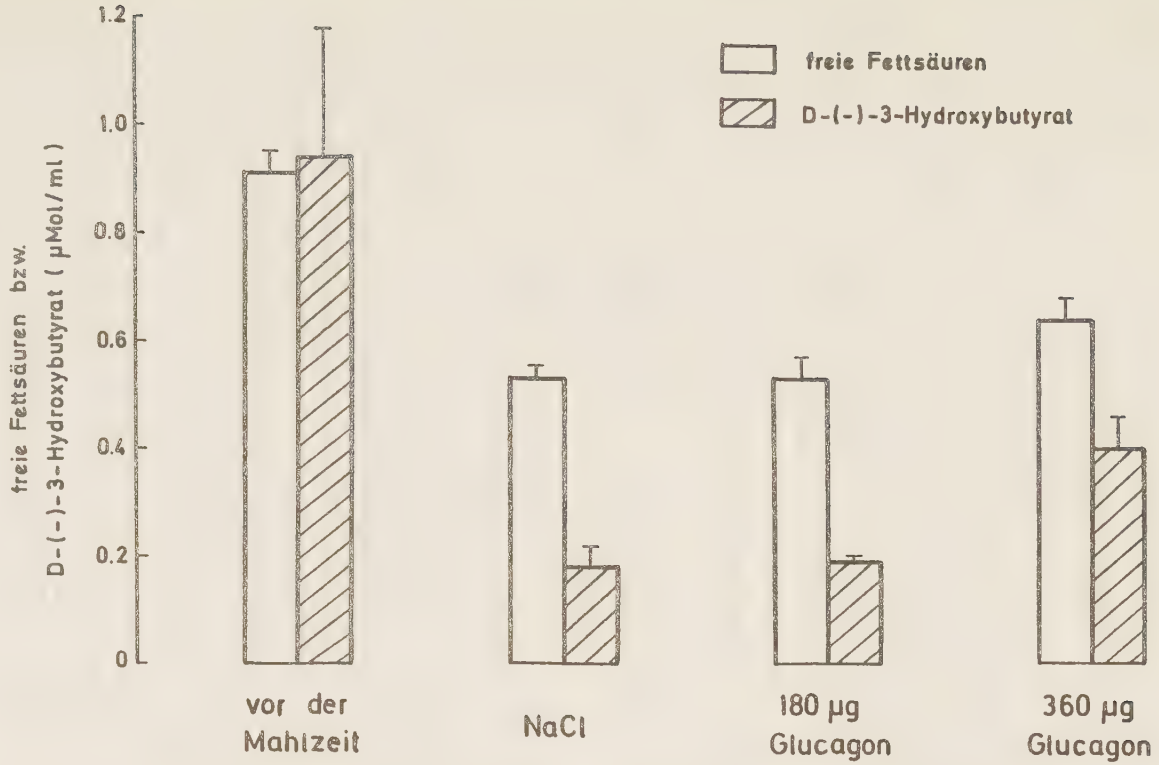

Abbildung 3 B : Konzentrationen von freien Fettsäuren und D-(-)-3-Hydroxybutyrat im Plasma des Aortenblutes vor einer Mahlzeit und 15 min nach Injektion von "NaCl" bzw. Glucagon am Beginn einer Mahlzeit

Versuchsplan : Die verwendeten Tiere wurden vorher mindestens 14 Tage lang an ein fünfstündiges Futterangebot pro Tag (11^{00} - 16^{00} Uhr) gewöhnt. Durch vorangegangene Messungen war festgestellt worden, daß bei dieser Versuchsanordnung zwischen 11^{00} und 12^{00} Uhr sowie zwischen 14^{00} und 15^{00} Uhr die größten Futtermengen verzehrt wurden. Um möglichst hohe Leberglykogenspiegel "anzutreffen", wählten wir für die Injektionen einen Zeitpunkt (14^{00} Uhr), zu dem die Tiere bereits mehrere Stunden gefressen hatten. Die Ratten wurden entsprechend ihrem Verzehr zwischen 11^{00} und 14^{00} Uhr so auf die Kontrollgruppe ("NaCl"-Injektion) und die Versuchsgruppe (Injektion von 18o µg Glucagon) verteilt, daß deren mittlere Futteraufnahme zum Injektionszeitpunkt gleich war. 3o Minuten nach der Applikation wurden die Ratten getötet, um jeweils eine Leberprobe und eine Blutprobe aus der Aorta zu entnehmen. Auch die während dieser Zeit verzehrte Futtermenge wurde ermittelt.

Ergebnisse : Wie in Abbildung 4 A dargestellt, reduzierte Glucagon auch bei dieser Versuchsanordnung die Futteraufnahme in den ersten 3o Minuten nach der Applikation signifikant. Die aus Abbildung 4 B ersichtlichen signifikanten Gruppenunterschiede in der Blutglucosekonzentration und dem Leberglykogenspiegel 3o Minuten nach der Injektion lassen den Schluß zu, daß auch unter den geänderten Versuchsbedingungen eine durch Glucagon verursachte Glykogenolyse mit der Verzehrsdepression einherging. Damit scheint die durch Injektion von Glucagon bedingte Futteraufnahmereduktion und Glucosefreisetzung aus der Leber zumindest in dem von uns erfaßten Bereich (2 - 4 % Leberglykogen) vom Leberglykogengehalt unabhängig zu sein. (Die statistische Auswertung der in den Abbildungen 4 A und 4 B dargestellten Ergebnisse erfolgte mittels des einseitigen Mann-Whitney-U-Tests).

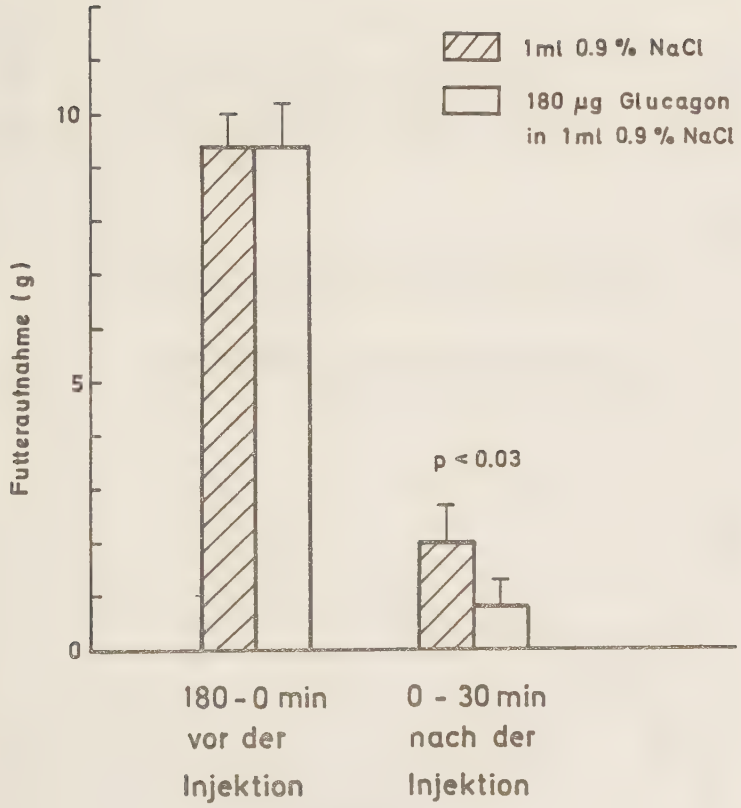

Abbildung 4 A : Einfluß einer Glucagoninjektion auf die Futteraufnahme

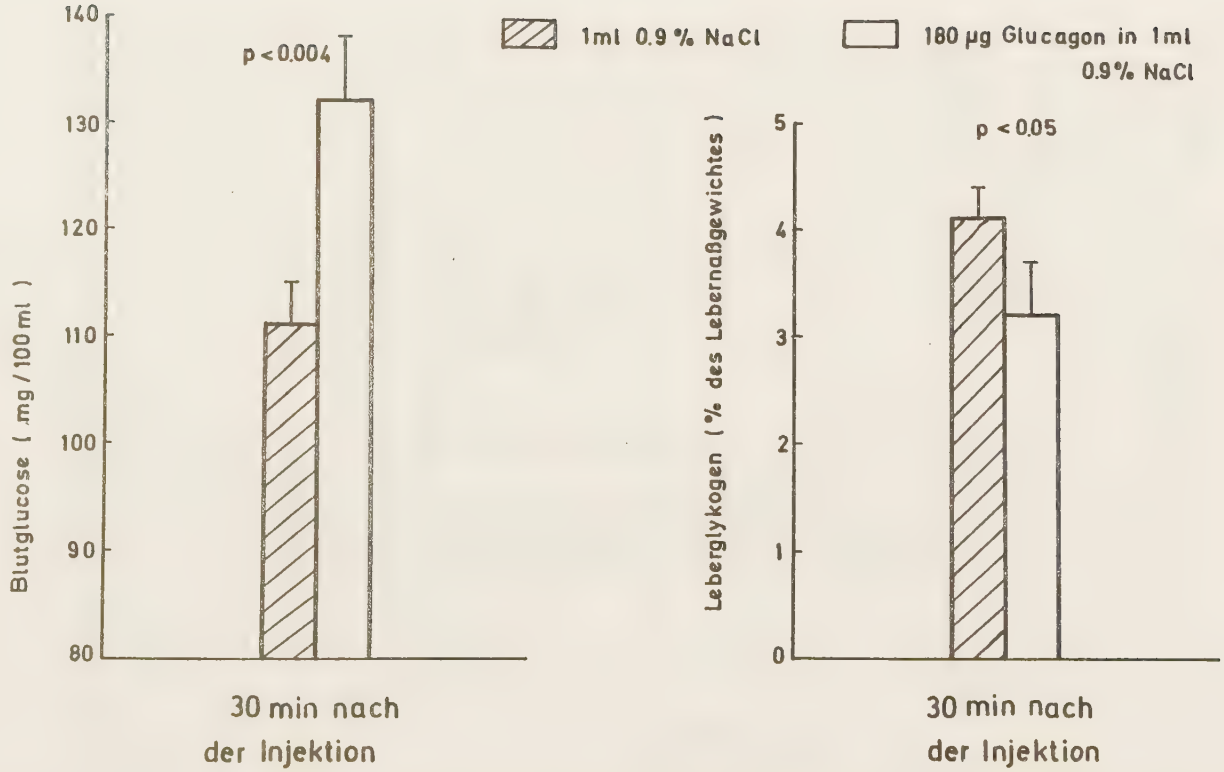

Abbildung 4 B : Einfluß einer Glucagoninjektion auf den Blutglucosespiegel (Aortenblut) und den Leberglykogengehalt von Ratten

D I S K U S S I O N

Da nach mehreren Befunden (15,25,45,46,56,58,59,6o) der Kohlenhydratstoffwechsel der Leber am Mechanismus der kurzfristigen glucostatischen Verzehrsregulation beteiligt sein könnte, wurde in der vorliegenden Arbeit unter anderem geprüft, welchen Veränderungen der hepatische Glucosestoffwechsel während der Nahrungsaufnahme unterliegt. Ferner wurde untersucht, wie sich durch Injektion von Glucagon induzierte Veränderungen des hepatischen Kohlenhydratstoffwechsels auf den Verzehr auswirken. Faßt man die diesbezüglichen Ergebnisse zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:
Im ersten Experiment konnte festgestellt werden, daß bei ad libitum gefütterten Ratten während spontaner Mahlzeiten, das heißt unter physiologischen Bedingungen, eine zwar kurzfristige aber doch ganz beträchtliche Glucosefreisetzung aus der Leber stattfindet. Im beschriebenen Experiment wurden immerhin innerhalb von nur 17 Minuten etwa 25 % der vorhandenen Glykogenreserven mobilisiert, um in den auf die Mahlzeit folgenden 3o Minuten fast vollständig wieder aufgefüllt zu werden. Wenn auch dieser Befund bezüglich der Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase auf den ersten Blick paradox erscheint, so zeigt sich darin andererseits ein Zusammenhang zwischen der Glucosefreisetzung aus der Leber und dem Verzehrsverhalten.

Weiterhin waren im ersten Experiment die annähernd konstanten Blutglucosespiegel in der Vena portae sämtlicher Versuchsgruppen bemerkenswert. Demnach scheint die Glucoseresorptionsgeschwindigkeit relativ konstant und damit weitgehend unabhängig von der Aufnahme einer Mahlzeit zu sein. Dies setzt voraus, daß der Übertritt von Chymus aus dem Magen in den Darm mit annähernd gleich bleibender Geschwindigkeit erfolgt und damit ebenfalls unabhängig von

der Aufnahme einer Mahlzeit ist. Natürlich gelten diese Verhältnisse nur bei ständigem Futterangebot. Demnach könnte der von anderen Autoren (74) beschriebene Anstieg des Blutglucosespiegels während einer spontanen Mahlzeit nicht, wie vermutet, auf der verstärkten Resorption von Glucose aus dem Verdauungstrakt, sondern auf einer vorübergehenden Glykogenolyse beruhen.
In den folgenden Versuchen manipulierten wir den hepatischen Kohlenhydratstoffwechsel mittels Glucagoninjektionen. Es gelang uns damit, nicht nur die unter physiologischen Bedingungen durch die Aufnahme einer Mahlzeit ausgelösten Veränderungen des hepatischen Kohlenhydratstoffwechsels, also die Glykogenolyse und die damit einhergehende Hyperglycaemie in der Vena hepatica, zu kopieren, sondern parallel dazu wurde die unmittelbar folgende Mahlzeit deutlich verkürzt und verkleinert. Das heißt, exogenes Glucagon induzierte unter den gewählten Bedingungen innerhalb relativ kurzer Zeit Sättigung. Diese schnelle Wirkung wurde von anderen Autoren ebenfalls gefunden (37,4o,79). Wir wissen zwar nichts über die Resorptionsgeschwindigkeit von Glucagon nach intraperitonealer Applikation; die Ergebnisse lassen jedoch vermuten, daß zwischen Injektion und registrierbarer Wirkung nicht viel Zeit vergeht, was verständlich ist, weil das Glucagon ja unmittelbar nach der Resorption in die Leber und somit an den Hauptwirkungsort gelangt (5o). Der schnelle Wirkungseintritt erklärt sich aus der Tatsache, daß Glucagon, wie viele andere schnell wirkende Hormone auch, über das Adenylat-Cyclase-System agiert. Dessen Funktion ist in dem sogenannten "second-messenger-concept" zusammengefaßt, welches von Sutherland 1968 entwickelt wurde. Nach diesem Schema bindet sich ein Peptidhormon, wie zum Beispiel das Glucagon, an einen spezifischen Rezeptor an der Zelloberfläche und aktiviert dadurch das Enzym Adenylat-Cyclase. Der daraus resultierende schnelle Anstieg an intrazellulärem cyclischen Adenosin-Monophosphat (cAMP) führt über mehrere

Zwischenschritte unter anderem zur Umwandlung der inaktiven Phosphorylase b in die aktive Phosphorylase a, welche dann letztlich die Glykogenolyse einleitet. Somit steigt der Glucoseausstrom aus der Leber innerhalb weniger Sekunden, nachdem Glucagon die Leber erreicht und sich an den spezifischen Rezeptor angelagert hat, dramatisch an (5o). Dieser Glucoseausstrom entsteht aus der Aktivierung von Glykogenolyse und Gluconeogenese sowie aus der gleichzeitigen Hemmung der Glykogensynthese. Die Nettoglykogenolyse stellt dabei zumindest in der Anfangsphase den Hauptfaktor dar (5o). Die bevorzugte Wirkung des Glucagons auf den Glucosestoffwechsel scheint ihre Ursache darin zu haben, daß andere metabolische Prozesse viel höhere Pegel von freiem cAMP für ihre Aktivierung benötigen und daß physiologischerweise vorkommende Glucagonspiegel nur einen relativ geringen Anstieg der Konzentration dieses second messenger in der Leberzelle bewirken (5o). In diesem Zusammenhang gibt es sogar Anhaltspunkte dafür, daß der Glucoseausstrom aus der Leber überhaupt der einzige Vorgang ist, der durch physiologischerweise vorkommende Glucagonkonzentrationen aktiviert wird (49).

Da zudem in unserem dritten Experiment Glucagondosen, welche die Futteraufnahme reduzierten, keine Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel zeigten, dürfte sich die durch Glucagon induzierte Sättigung mit großer Wahrscheinlichkeit auf die den hepatischen Glucosestoffwechsel betreffenden Wirkungskomponenten des Glucagons zurückführen lassen, in erster Linie also auf die ausgelöste Nettoglykogenolyse und deren Folgen. Dies steht im Einklang mit den Arbeiten von Martin und Vanderweele (37,79). Wenn aber die durch exogenes Glucagon induzierte Glucosefreisetzung eine Verkürzung der Mahlzeit bewirkt, dann ist es naheliegend, auch zwischen der im ersten Versuch während der Aufnahme einer Mahlzeit beobachteten Glykogenolyse und der Beendigung der Mahlzeit, also der Sättigung, einen

kausalen Zusammenhang zu vermuten. Unterstützt wird diese Hypothese noch von Ergebnissen Russeks, dem es gelang, auch mittels intraperitonealer Injektion des ebenfalls glykogenolytisch wirkenden Adrenalins Anorexie zu verursachen (57).
Der vierte Versuch schließlich machte deutlich, daß das Funktionsprinzip "Glucagoninjektion - Glykogenolyse - Sättigung" zumindest innerhalb der gewählten Bedingungen von der Höhe des Leberglykogenspiegels unabhängig war. Alle Ergebnisse deuten also darauf hin, daß die im Verlauf spontaner Mahlzeiten auftretende kurzfristige Glykogenolyse für das Zustandekommen der Sättigung ein Schlüsselereignis darstellt.

Damit stellt sich allerdings die Frage, wodurch diese Glucosefreisetzung unter physiologischen Bedingungen ausgelöst wird. In unseren "Injektionsexperimenten" provozierten wir die Glucosefreisetzung aus der Leber mittels Glucagon. Es erschien uns wegen seiner sehr schnellen glykogenolytischen Wirkung (5o) diesbezüglich besonders geeignet. Außerdem beeinflußte exogenes Glucagon in einem ähnlichen Versuch das Wohlbefinden der Tiere anscheinend nicht (37). Freigesetzt wird Glucagon physiologischerweise aber vor allem bei Glucosemangel, so zum Beispiel während längerem Nahrungsentzug oder in Streßsituationen (76,78). Dabei handelt es sich um Zustände, die keinen sinnvollen Zusammenhang mit Sättigungsmechanismen erkennen lassen. Trotzdem scheint es konkrete Anhaltspunkte für eine "Sättigungsfunktion" des Glucagons zu geben. Seit 1965 weiß man nämlich, daß orale Glucosezufuhr eine kurzfristige Glucagonfreisetzung zur Folge hat (33,62). Durch die Weiterentwicklung der betreffenden radioimmunologischen Methoden gelang diesbezüglich in den letzten Jahren noch eine genauere Differenzierung. Zusätzlich zu dem "echten" pankreatischen Glucagon werden demnach von den chromaffinen Zellen der Darmwand sogenannte "glucagon-

like-immunoreactivities" (GLI) freigesetzt (2o,77), die sich chromatographisch in mehrere Komponenten auftrennen lassen. Dabei zeigte sich, daß etwa 5 % dieses Enteroglucagons in Molekulargewicht und Wirkung dem "echten" Glucagon entsprechen (44) und deshalb mit diesem zu den sogenannten pancreatic-type-glucagons (PTG) zusammengefaßt werden (26). Den Rest der GLI bezeichnet man als sogenannte gut-type-glucagons (GTG), deren physiologische Wirkung vermutlich vor allem in einer Stimulierung der Insulinfreisetzung besteht (26,77). Sowohl PTG als auch GTG steigen während einer Mahlzeit im Plasma deutlich an (26), was dafür spricht, daß auch nicht unerhebliche Mengen pankreatischen Glucagons freigesetzt werden. Nach Befunden von Steffens und De Jong kommt es bei der Ratte zudem unabhängig davon, ob die Nahrung kohlenhydrathaltig ist oder nicht, bereits in den ersten Minuten einer Mahlzeit zu einem Glucagonanstieg im Plasma (29,72). Diese Fakten lassen es möglich erscheinen, daß die von uns während einer Mahlzeit beobachtete und wahrscheinlich Sättigung induzierende Glykogenolyse tatsächlich durch dieses Hormon ausgelöst wird. Nach dieser Hypothese könnte dem Glucagon die Funktion eines Sättigungshormons zukommen, etwa im Sinne des von Davis (21) aufgrund seiner Transfusionsexperimente geforderten humoralen Faktors.

Nun wurden aber außer dem Enteroglucagon in den letzten Jahren noch eine ganze Reihe anderer Polypeptide gefunden, die von den chromaffinen Zellen der Darmwand bei Anwesenheit von Nährstoffen im Darm ins Blut abgegeben werden. Viele dieser gastrointestinalen Hormone, wie zum Beispiel Gastrin, Sekretin, Cholecystokinin (CCK), das vasoactive intestinal peptide (VIP) und das gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulieren die Inselzellen des Pankreas (78) und bilden damit die sogenannte "enteroinsular axis". Besondere Aufmerksamkeit gebührt in diesem Zusammenhang dem CCK und dem VIP. Beide setzen nämlich nicht

nur Insulin frei, sondern gelten zusätzlich noch als potente humorale Stimuli der pankreatischen Glucagonsekretion (66,77). So bewirken zum Beispiel intraportale Injektionen von 1oo Einheiten CCK innerhalb von drei Minuten einen Glucagonanstieg im Plasma bis zum Dreifachen der Ausgangskonzentration. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß das CCK im Tierexperiment nach intraperitonealer Applikation bei verschiedenen Spezies eine kurzzeitige Verzehrsdepression verursacht (23,24,68). Es wäre also durchaus denkbar, daß die futteraufnahmereduzierende Wirkung des CCK ebenfalls auf die Glucagonfreisetzung und die daraus resultierende Glykogenolyse zurückzuführen ist.
Alle Gastrointestinalhormone werden im Verlauf der Verdauung der Nahrung freigesetzt und gelangen ins Blut, bevor aufgrund der Resorption der betreffenden Nährstoffe größere Veränderungen in deren Plasmakonzentrationen stattfinden. Nachdem das Muster der freigesetzten Gastrointestinalhormone mit der Nahrungszusammensetzung variiert, und da die Amplitude der hormonellen Antwort von der Menge der jeweils aufgenommenen Nährstoffe abhängen dürfte, könnten quantitative und qualitative Variationen der Hormonsekretion gewissermaßen ein Frühwarnsystem darstellen, welches den Organismus, speziell den pankreatischen Inselapparat, über Menge und Charakter der aufgenommenen Nahrung informiert. Damit könnten im Dienst der Homöostase stehende Regulationsmechanismen frühzeitig aktiviert werden (78). Ein solches System scheint geradezu prädestiniert dafür zu sein, bei der Verzehrsregulation mitzuwirken.

Geht man davon aus, daß die vorübergehende Glykogenolyse im Verlauf der Nahrungsaufnahme, einerlei, ob unter physiologischen Bedingungen durch Glucagon ausgelöst oder nicht, ein Schlüsselereignis beim Zustandekommen der Sättigung darstellt, so bleibt doch offen, welcher einzelne

damit zusammenhängende Faktor registriert und an das ZNS übermittelt wird, um dort eine Verhaltensänderung auszulösen.
Die Leberglykogenkonzentration am Ende der Mahlzeiten differierte im Rahmen der hier getesteten Bedingungen so stark (3,1 % im ersten und o,7 % im dritten Versuch), daß diese Größe als Sättigungssignal wahrscheinlich nicht in Betracht kommt. Viel eher könnten aber der durch die Glykogenolyse bedingte Glucoseausstrom aus der Leberzelle oder die Erhöhung der Glucosekonzentration in der intra- oder extrazellulären Flüssigkeit der Leber diesbezüglich von Bedeutung sein. Spekulationen von Russek gehen dahin, daß der in dieser Hinsicht wichtigste Faktor das Membranpotential innervierter Hepatozyten sein könnte (6o,61). Es ist jedoch unbekannt, inwieweit dieses Membranpotential durch die Glykogenolyse beziehungsweise durch eine Erhöhung der Glucosekonzentration in der Leber verändert wird.
Lassen sich über den Wahrscheinlichkeitsgehalt der Hypothese von Russek aus unserer Sicht im Moment auch keine weiteren Aussagen machen, so scheint demgegenüber doch zumindest die nervale Informationsübertragung von der Leber zum ZNS gesichert. Intraportale Glucoseinfusionen änderten beispielsweise die Impulsrate in afferenten Fasern des hepatischen Vagusastes (45). Ferner trat der sättigende Effekt intraportaler Glucagoninfusionen nach Vagotomie nicht mehr in Erscheinung (38). Und schließlich war auch die futteraufnahmeinduzierende Wirkung des intraportal infundierten Glucoseantimetaboliten 2-Desoxy-D-Glucose bei vagotomierten Kaninchen deutlich vermindert (46). Sämtliche angeführten Befunde sprechen also für vagale Afferenzen als Mediatoren der Information zwischen hepatischem Glucosestoffwechsel und ZNS.

Alles in allem wurde in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal gezeigt, daß die Aufnahme einer kohlenhydrat-

reichen Mahlzeit in der Leber eine kurzfristige Glykogenolyse induziert. Darüberhinaus haben sich konkrete Anhaltspunkte für einen kausalen Zusammenhang zwischen dieser Glykogenolyse und dem Zustandekommen der Sättigung ergeben.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung des hepatischen Kohlenhydratstoffwechsels für den Sättigungsmechanismus näher zu untersuchen. Deshalb wurde zunächst, unter möglichst physiologischen Bedingungen, bei ad libitum gefütterten Ratten der Einfluß spontaner Mahlzeiten auf den Leberglykogengehalt und die Blutglucosekonzentrationen in Vena hepatica und Vena portae bestimmt.

In zusätzlichen Experimenten wurde der Einfluß von am Beginn einer Mahlzeit vorgenommenen intraperitonealen Glucagoninjektionen auf den Leberglykogengehalt, die Blutglucosekonzentrationen in Vena hepatica und Vena portae sowie auf die Größe der Mahlzeit untersucht. Parallel dazu wurden in einem Versuch noch die Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren (FFS) und D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) gemessen, um auch lipolytische und ketogenetische Wirkungskomponenten des Glucagons zu berücksichtigen. Dabei wurden folgende Befunde erhoben:

1. Während spontaner Mahlzeiten fand bei ad libitum gefütterten Ratten, unter physiologischen Bedingungen, in der Leber eine kurzfristige Glykogenolyse statt.

2. Glucagoninjektionen am Beginn der ersten Mahlzeit nach zwölfstündigem Futterentzug induzierten nicht nur eine nahezu identische Glykogenolyse, sondern reduzierten gleichzeitig die Größe der folgenden Mahlzeit um etwa 5o %.

3. Glucagondosen, die den Verzehr und den hepatischen Kohlenhydratstoffwechsel beeinflußten, bewirkten bei gleicher Versuchsanordnung keine Konzentrationsveränderungen der FFS und des 3-HB im Plasma. Erst die dop-

pelte Glucagondosis führte zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von FFS und 3-HB.

Nach diesen Ergebnissen könnte die kurzzeitige Glucosefreisetzung aus der Leber während spontaner Mahlzeiten das Schlüsselereignis eines glucostatischen Sättigungsmechanismus sein.

S U M M A R Y

The present experiments were undertaken to investigate the importance of hepatic carbohydrate metabolism in the production of postprandial satiety. We first determined the effects of spontaneous meals taken by ad libitum fed rats on liver glycogen content and blood glucose concentrations in the hepatic vein and the hepatic portal vein.

In further experiments we investigated the influence of i.p. glucagon injections made at meal onset on liver glycogen content, hepatic vein and hepatic portal vein blood glucose concentrations, and meal size. Finally, plasma concentrations of non-esterified fatty acids (FFA) and D-(-)-3-hydroxybutyrate (3-HB) were determined after glucagon injections to investigate the possible involvement of glucagon's lipolytic and ketogenic effects. The following results were obtained:

1. A transient glycogenolysis accompanied spontaneous meals in ad libitum fed rats.

2. When glucagon injections which elicited a similar glycogenolysis were administered to 12 hour food-deprived rats, the size of the initial meal was suppressed about 5o %.

3. Glucagon doses sufficient to produce these effects on hepatic carbohydrate metabolism and feeding did not necessarily affect lipid metabolism. Only the largest glucagon dose tested led to increases in plasma levels of FFA and 3-HB.

These results indicate that a transient hepatic glucose release into the blood accompanying spontaneous meals might stimulate a glucose sensitive satiety mechanism.

S C H R I F T T U M

1. ADAIR, E.R., N.E. MILLER, and D.A. BOOTH

Effects of continuous intravenous infusion of nutritive substances on consumatory behaviour in rats.

Comm. Behav. Biol. A 2, 25-37 (1968)

2. ANAND, B.K., G.S. CHHINA, K.N. SHARMA, S. DUA, and B. SINGH

Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose.

Am. J. Physiol. 207, 1146-1154 (1964)

3. ANNISON, E.F.

Plasma non-esterified fatty acids in sheep.

Austral. J. Agric. Res. 11, 58-64 (1960)

4. ANTIN, J., J. GIBBS, J. HOLT, R.C. YOUNG, and G.P. SMITH

Cholecystokinin elicits the complete behavioral sequence of satiety in rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 89, 784-790 (1975)

5. BALAGURA, S., M. KANNER, and L.E. HARRELL

Modification of feeding patterns by glucodynamic hormons.

Behav. Biol. 13, 457-465 (1975)

6. BALAGURA, S., and M. KANNER

Hypothalamic sensitivity to 2-deoxy-D-glucose and glucose: effects on feeding behavior.

Physiol. Behav. 7, 251-255 (1971)

7. BELL, F.R.

Regulation of food intake.

Proc. Nutr. Soc. 35, 63-67 (1976)

8. BELLINGER, L.L., G.J. TRIETLEY, and L.L. BERNARDIS

Failure of portal glucose and adrenaline infusions or liver denervation to affect food intake in dogs.

Physiol. Behav. 16, 299-304 (1976)

9. BENNETT, H.P.J., and C. MC MARTIN

Peptide hormons and their analogues: distribution, clearance from the circulation, and inactivation in vivo.

Pharmacol. Rev. 30, 247-292 (1979)

10. BERGSTROM, S.

Prostaglandins: members of a new hormonal system.

Science 157, 382-391 (1967)

11. BERNSTEIN, L.M., and M.I. GROSSMAN

An experimental test of the glucostatic theory of regulation of food intake.

J. Clin. Invest. 35, 627-633 (1956)

12. BOOTH, D.A., A.T. CAMPBELL, and A. CHASE

Temporal bounds of post-ingestive glucose induced satiety in man.

Nature 228, 1104-1105 (1970)

13. BOOTH, D.A.

Satiety and behavioral caloric compensation following intragastric glucose loads in the rat.

J. Comp. Physiol. Psychol. 78, 412-432 (1972)

14. BOOTH, D.A.

Postabsorptively induced suppression of appetite and the energostatic control of feeding.

Physiol. Behav. 9, 199-202 (1972)

15. BOOTH, D.A., and S.P. JARMAN

Inhibition of food intake in the rat following complete absorption of glucose delivered into the stomach, intestine or liver.

J. Physiol. 259, 501-522 (1976)

16. BROBECK, J.R.

Food intake as a mechanism of temperature regulation.

Yale J. Biol. Med. 2o, 545-552 (1948)

17. CAMPBELL, C.S., and J.D. DAVIS

Peripheral control of food intake: interaction between test diet and postingestive chemoreception.

Physiol. Behav. 12, 377-384 (1974)

18. CAMPBELL, C.S., and J.D. DAVIS

Licking rate of rats is reduced by intraduodenal and intraportal glucose infusion.

Physiol. Behav. 12, 357-365 (1974)

19. DE CASTRO, J.M., S.K. PAULLIN, and G.M. DE LUGAS

Insulin and glucagon as determinants of body weight set point and microregulation in rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 92, 571-579 (1978)

2o. CONLON, M., D. ROUILLER, and R.H. UNGER

Characterisation of the glucagon-like polypeptides released by the dog gut into the circulation.

Biochem. Soc. Trans. 8, 51-52 (198o)

21. DAVIS, J.D., R.J. GALLAGHER, R.F. LADOVE, and A.J. TURANSKY

Inhibition of food intake by a humoral factor.

J. Comp. Physiol. Psychol. 67, 4o7-414 (1962)

22. DOLE, V.P.

A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.

J. Clin. Invest. 35, 15o (1956)

23. GIBBS, J., R.C. YOUNG, and G.P. SMITH

Cholecystokinin decreases food intake in rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 84, 488-495 (1973)

24. GIBBS, J., J.D. FALASCO, and P.R. MC HUGH

Cholecystokinin-decreased food intake in rhesus-monkeys.

Am. J. Physiol. 23o, 15-18 (1976)

25. GLICK, Z., and M. MODAN

Control of food intake during continuous injection of glucose into the upper duodenum and the upper ileum of rats.

Physiol. Psychol. 5, 7-1o (1976)

26. HOLST, J.J.

Physiology of enteric glucagon-like substances.

In: Gut hormones (Ed.: S.R. Bloom), 383-386, Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York (1978)

27. HOUPT, R.T., and H.E. HANCE

Stimulation of food intake in the rabbit and rat by inhibition of glucose metabolism with 2-deoxy-D-glucose.

J. Comp. Physiol. Psychol. 76, 395-4oo (1971)

28. JANOWITZ, H.D., M.E. HANSON, and M.I. GROSSMAN

Effect of intravenously administered glucose on food intake in the dog.

Am. J. Physiol. 156, 87-91 (1949)

29. DE JONG, A., J. STRUBBE, and A.B. STEFFENS

Hypothalamic influence on insulin and glucagon release in the rat.

Am. J. Physiol. 233, E38o-E388 (1977)

3o. KATHER, H. und B. SIMON

Gastrointestinale Hormone in der Pathogenese der Fettsucht.

Dtsch. Med. Wschr. 1o5, 143-145 (198o)

31. KENNEDY, G.C.

The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat.

Proc. Roy. Soc. Biol. (London) 140, 578-592 (1953)

32. KRALY, F.S., and E.M. BLASS

Increased feeding in rats in a low ambient temperature.

In: Hunger: Basic mechanisms and clinical implications (Eds.: D. Novin, W. Wyrwicka and G. Bray), 77-87, Raven Press, New York (1976)

33. LAWRENCE, A.M.

Radioimmunoassayable glucagon levels in man: effects of starvation, hypoglycemia and glucose administration.

Proc. Nat. Acad. Sci. 55, 316-320 (1966)

34. LEFEBVRE, P.J.

Glucagon and lipid metabolism.

In: Glucagon: Molecular physiology, clinical and therapeutic implications (Eds.: P.J. Lefebvre and R.H. Unger), 109-121, Pergamon Press, Oxford (1972)

35. LE MAGNEN, J.

Interactions of glucostatic and lipostatic mechanisms in the regulatory control of feeding.

In: Hunger: Basic mechanisms and clinical implications (Eds.: J. Novin, W. Wyrwicka and G. Bray), 89-102, Raven Press, New York (1976)

36. MARLISS, E.B., T.T. AOKI, and G.F. CAHILL JR.

Glucagon and amino-acid metabolism

In: Glucagon: Molecular physiology, clinical and therapeutic implications (Eds.: P.J. Lefebvre and R.H. Unger), 123-150, Pergamon Press, Oxford (1972)

37. MARTIN, J.R., and D. NOVIN

Decreased feeding in rats following hepatic-portal infusions of glucagon.

Physiol. Behav. 19, 461-466 (1977)

38. MARTIN, J.R., D. NOVIN, and D.A. VANDERWEELE

Loss of glucagon suppression of feeding after vagotomy in rats.

Am. J. Physiol. 234, E314-E318 (1978)

39. MAYER, J.

Glucostatic mechanism of regulation of food intake.

New. Engl. J. Med. 249, 13-16 (1953)

4o. MAYER, J.

Some aspects of the problem of regulation of food intake and obesity.

New. Engl. J. Med. 274, 61o-616, 662-673, 722-731 (1966)

41. MAYER, J., and D.W. THOMAS

Regulation of food intake and obesity.

Science 156, 328-337 (1967)

42. MAYER, J.

Physiology of hunger and satiety; regulation of food intake.

In: Modern nutrition in health and disease (Eds.: R. Goodhart and M. Shils), 474-492, Lea and Febiger, Philadelphia (1973)

43. MISELIS, R.R., and A.N. EPSTEIN

Feeding induced by intra-cerebroventricular 2-deoxy-D-glucose in the rat.

Am. J. Physiol. 229, 1438-1446 (1975)

44. MURPHY, R., I. CONLON, and K. BUCHANON

The use of antibodies in the characterisation of glucagon-like polypeptides.

In: Gut hormones (Ed.: S.R. Bloom), 379-382, Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York (1978)

45. NIIJIMA, A.

Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 157, 690-700 (1969)

46. NOVIN, D., D.A. VANDERWEELE, and M. REZEK

Infusions of 2-deoxy-D-glucose into the hepatic-portal system causes eating: Evidence for peripheral glucoreceptors.

Science 181, 856-860 (1973)

47. NOVIN, D.

The mechanisms of satiety.

In: Food intake and the chemical senses (Eds.: Y. Katsuki, M. Sato, S. Takagi and Y. Oomura), 399-411, University Park Press, Baltimore (1977)

48. OOMURA, Y.

Significance of glucose, insulin, and free fatty acids on the hypothalamic feeding and satiety neurons.

In: Hunger: Basic mechanisms and clinical implications (Eds.: D. Novin, W. Wyrwicka and G. Bray), 145-157, Raven Press, New York (1976)

49. PARILLA, R., M.N. GOODMAN, and C.J. TOEWS

Effect of glucagon : insulin ratios on hepatic metabolism.

Diabetes 23, 725-731 (1974)

50. PARK, C.R., and J.H. EXTON

Glucagon and the metabolism of glucose.

In: Glucagon: Molecular physiology, clinical and therapeutic implications (Eds.: P.J. Lefebvre and R.H. Unger), 77-108, Pergamon Press, Oxford (1972)

51. PETERSON, S.

Feeding, blood glucose and plasma insulin of mice at dusk.

Nature 275, 647-649 (1978)

52. PHILIPPENS, K.H.M., H.v.MAYERSBACH, and L.E. SCHEWING

Effects of the sheduling of meal feeding at different phases of the circadian system in rats.

J. Nutr. 107, 176-193 (1977)

53. RACOTTA, R., and M. RUSSEK

Food and water intake of rats after intraperitoneal and subcutaneous administration of glucose, glycerol and sodium lactate.

Physiol. Behav. 18, 267-273 (1977)

54. REZEK, M., and D. NOVIN

Duodenal nutrient infusion, effects on feeding in intact and vagotomized rabbits.

J. Nutr. 106, 812-820 (1976)

55. REZEK, M., and D. NOVIN

Hepatic portal nutrient infusion: effect on feeding in intact and vagotomized rabbits.

Am. J. Physiol. 232, E119-E130 (1977)

56. RUSSEK, M., A.M. RODRIGUEZ-ZENDEJAS, and S. PINA

Hypothetical liver receptors and the anorexia caused by adrenaline and glucose.

Physiol. Behav. 3, 249-257 (1968)

57. RUSSEK, M., and E. BRUNI

On the mechanism of the anorexigenic effect of adrenaline and amphetamine.

Ser. Biol. Exp. 1, 17-24 (1970)

58. RUSSEK, M.

Demonstration of the influence of an hepatic glucosesensitive mechanism on food intake.

Physiol. Behav. 5, 1207-1209 (1970)

59. RUSSEK, M. and J.A.F. STEVENSON

Correlation between the effects of several substances on food intake and on the hepatic concentration of reducing sugars.

Physiol. Behav. 8, 245-249 (1972)

6o. RUSSEK, M.

Current hypotheses in the control of feeding behaviour.

In: Neural integration of physiological mechanisms and behaviour (Eds.: G.J. Mogenson and F.R. Calaresu), 128-147, University Toronto Press, Toronto (1975)

61. RUSSEK, M., and S. GRINSTEIN

Coding of metabolic information by hepatic glucoreceptors.

In: Neurohumoral coding of brain function (Eds.: R.D. Myers and R.R. Drucker-Colin), 81-97, Plenum Publishing Corporation, New York (1974)

62. SAMOLS, E., J. TYLER, G. MARRI, and V. MARKS

Stimulation of glucagon-secretion by oral glucose.

Lancet II, 1257-1259 (1965)

63. SCHADE, D.S., and R.P. EATON

Glucagon regulation of plasma ketone body concentration in human diabetes.

J. Clin. Invest. 56, 134o-1344 (1975)

64. SCHARRER, E., D.W. THOMAS, and J. MAYER

Absence of effect of intraaortal glucose infusions upon spontaneous meals of rats.

Pflügers Arch. 351, 315-322 (1974)

65. SCHARRER, E. und N. GEARY

Regulation der Futteraufnahme bei Monogastriden.

Übers. Tierernährg. 5, 1o3-122 (1977)

66. SCHEBALIN, M., S.I. SAID, and G.M. MAKHLOUF

Stimulation of insulin and glucagon secretion by vasoactive intestinal peptide.

Am. J. Physiol. 232, E197-E2oo (1977)

67. SHAW, J.E., and P.W. RAMWELL

Release of prostaglandin from epididymal fat pad on nervous and hormonal stimulation.

J. Biol. Chem. 243, 1498-15o3 (1968)

68. SMITH, G.P., and J. GIBBS

Cholecystokinin: a putative satiety signal.

Pharmac. Biochem. Behav. 3, 135-138 (1975)

69. SMITH, G.P., and J. GIBBS

Cholecystokinin and satiety: theoretic and therapeutic implications.

In: Hunger: Basic mechanisms and clinical implications (Eds.: D. Novin, W. Wyrwicka and G. Bray), 349-356, Raven Press, New York (1976)

7o. SNOWDON, CH.T., and A.N. EPSTEIN

Oral and intragastric feeding in vagotomized rats.

J. Comp. Physiol. Psychol. 71, 59-67 (197o)

71. SNOWDON, CH.T.

Production of satiety with small intraduodenal infusions in the rat.

J. Comp. Physiol. Psychol. 88, 231-238 (1975)

72. STEFFENS, A.B.

The relations between the hypothalamus, the islets of Langerhans, and the regulation of food intake.

In: Food intake and the chemical senses (Eds.: Y. Katsuki, M. Sato, S. Takagi and Y. Oomura), 367-381, University Park Press, Baltimore (1977)

73. STEPHENS, D.B., and B.A. BALDWIN

The lack of effect of intrajugular or intraportal injections of glucose or amino-acids on food intake in pigs.

Physiol. Behav. 12, 923-929 (1974)

74. STRUBBE, J.H., and A.B. STEFFENS

Blood glucose levels in portal and peripheral circulation and their relation to food intake in the rat.

Physiol. Behav. 19, 303-307 (1977)

75. STUNKARD, A.J., T.B. VAN ITALLIE, and B.B. REISS

Mechanism of satiety: effect of glucagon on gastric hunger contractions in man.

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 89, 258-261 (1955)

76. UNGER, R.H., and P.J. LEFEBVRE

Glucagon physiology.

In: Glucagon: Molecular physiology, clinical and therapeutic implications (Eds.: P.J. Lefebvre and R.H. Unger), 213-244, Pergamon Press, Oxford (1972)

77. UNGER, R.H.

Circulating pancreatic glucagon and extrapancreatic glucagon-like materials.

In: Handbook of physiology, section 7,1 (Ed.: R. Greep), 529-544, American Physiological Society, Washington (1972)

78. UNGER, R.H., R.E. DOBBS, and L. ORCI

Insulin glucagon and somatostatin secretion in the regulation of metabolism.

Ann. Rev. Physiol. 40, 307-343 (1978)

79. VANDERWEELE, D.A., P.J. GEISELMAN, and D. NOVIN

Pancreatic glucagon, food deprivation and feeding in intact and vagotomized rabbits.

Physiol. Behav. 23, 155-158 (1979)

8o. VANDERWEELE, D.A., E. HARACKIEWICZ, and M.A. DI CONTI
Pancreatic glucagon administration, feeding, glycemia, and liver glycogen in rats.
Brain. Res. Bull. 5, 17-21 (198o)

81. WILLIAMSON, D.H., J. MELLANBY, and H.A. KREBS
Enzymatic determination of D-(-)-3-hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood.
Biochem. J. 82, 9o-96 (1962)

82. YIN, T.H., and C.T. TSAI
Effects of glucose on feeding in relation to routes of entry in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol. 85, 258-264 (1973)

83. YIN, T.H., W.H. TSAI, F.C. BARONE, and M.J. WAYNER
Effects of continuous intramesenteric infusion of glucose and amino-acids on food intake in rats.
Physiol. Behav. 22, 12o7-121o (1979)

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Erwin Scharrer für die Überlassung des Themas und für seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bedanken.

Ferner gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Nori Geary für die zahlreichen Anregungen und die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Des weiteren habe ich sämtlichen Mitarbeitern des Isotopenlabors zu danken, ohne deren Hilfsbereitschaft die teilweise sehr "personalaufwendigen" Versuche kaum durchführbar gewesen wären.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.

L E B E N S L A U F

Name	Wolfgang Langhans
29. Oktober 1952	geboren in Nürnberg als Sohn des leitenden Angestellten Rudolf Langhans und der Hausfrau Hilde Langhans, geb. Hanisch
September 1959	Eintritt in die Volksschule Altenfurt/Nürnberg
September 1963	Übertritt in das Willstätter-Gymnasium Nürnberg
Juni 1972	Reifeprüfung
Nov. 1972 - Juli 1975	Studium der Physik an der Universität Erlangen
November 1975	Beginn des Studiums der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
11. September 1980	Eheschließung mit Dagmar Rissmann
Dezember 1980	Staatsexamen
seit 15. Januar 1981	im Institut für Tierphysiologie tätig als vollbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft